

ВЕСТНИК

МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА «РЕАВИЗ» (РЕАБИЛИТАЦИЯ, ВРАЧ И ЗДОРОВЬЕ)

Научный журнал

Издаётся с января 2011 года. Выходит один раз в два месяца

Сайт журнала <http://vestnik.reaviz.ru>. ISSN 2226-762X (Print), ISSN 2782-1579 (Online)

В соответствии с приказом ВАК РФ от 01.12.2015 журнал «Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, Врач и Здоровье» включён в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук

ТОМ XIII, № 1, 2023
ЯНВАРЬ-ФЕВРАЛЬ

Главный редактор

Шабалин В.Н., профессор, академик РАН, президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров, д-р мед. наук, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Лысов Н.А., д-р мед. наук, профессор, почетный ректор Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Редакционная коллегия

Акын Б.Э., профессор, директор программы трансплантации почки и поджелудочной железы группы клиник Флоренс Найтингейл, вице-председатель европейской ассоциации трансплантации почки (ЕКТА) – Европейского общества по трансплантации (ESOT), Стамбул, Турция;

Амансахедов Р.Б., врач-рентгенолог ЦНИИ туберкулёза, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Ахаладзе Д.Г., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, канд. мед. наук, Москва, Россия;

Ахтямов И.Ф., заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заслуженный врач РТ, заслуженный изобретатель РТ, лауреат Государственной премии по науке и технике РТ, лауреат премии фонда им. академика Г.А. Илизарова, д-р мед. наук, профессор, Казань, Россия;

Барышникова Л.А., заместитель главного врача по медицинской части Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.В. Постникова, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Самарской области и Приволжского федерального округа по детской фтизиатрии, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Басин Е.М., д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра ФМБА России, Москва, Россия;

Богородская Е.М., главный внештатный специалист фтизиатр ДЗМ, директор МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Брейзат А.Х., профессор, руководитель Иорданского директората по донорству органов, главный хирург Министерства здравоохранения, Амман, Иордания;

Бредер В.В., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, член Московского онкологического общества, член Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Международной ассоциации по исследованию рака легкого (IASLC), член Американского общества клинических онкологов (ASCO), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Буланов А.Ю., главный внештатный специалист трансфузиолог Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Буланов С.И., д-р мед. наук, доцент, директор Академии стоматологии, заведующий кафедрой стоматологии последипломного образования Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Вербовой А.Ф., заведующий кафедрой эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, профессор, Самара, Россия;

Editor in chief

Shabalin V.N., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia

Deputy Editor in Chief

Lysov N.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, honorary rector Reaviz Medical University, Samara, Russia

Editorial Board

Akin Emin Baris, Professor, Director of kidney and pancreas transplantation program at Istanbul Demiroglu University Florence Nightingale Hospital, Vice President of the European Kidney Transplantation Association (EKITA) – European Transplantation Society (ESOT), Istanbul, Turkey;

Amansakhedov R.B., Radiologist, Central Research Institute of Tuberculosis, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Akhaladze D.G., Head of the Thoracoabdominal Surgery Group, DGOI n.a. Dmitry Rogachev, Cand. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Akhtyamov I.F., Head of Traumatology, Orthopedics and Extreme Conditions Surgery Chair, Honored Physician of the RT, Honored Inventor of the RT, Laureate of the State Award in Science and Technology of the RT, Laureate of the Academician G.A. Ilizarov Foundation Award, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan, Russia;

Baryshnikova L.A., Deputy Medical Director of N.V. Postnikov Samara Regional Clinical Antituberculosis Dispensary, Chief specialist of the Ministry of Health of Samara region and Volga Federal District in children phthisiatry, Dr. Sci. (Med.), Samara, Russia;

Basin E.M., Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Oncology and Plastic Surgery of the Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the FMBA of Russia, Moscow, Russia;

Bogorodskaya E.M., Dr. Sci. (Med.), chief specialist in phthisiatry of Moscow Healthcare System, director of Children TB Center of Moscow Healthcare Department, Dr. Sci. (Med.), professor, Moscow, Russia;

Breizat Abdel Hadi, Professor, Head of the Jordanian Directorate for Organ Donation, Chief Surgeon of the Ministry of Health, Amman, Jordan;

Breder V.V., Leading Researcher, Chemotherapy Department No. 17, National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Member of the Moscow Oncological Society, Member of the Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO), Member of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Member of the American Society of Clinical Oncologists (ASCO), Member of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia;

Bulanov A.Y., Chief Transfusiologist of the Moscow City Health Department, Leading Researcher of the Biotechnology and Transfusiology Department of the Skifosovsky Emergency Research Institute, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of Health of Russia, Doctor of Medical Sciences, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Bulanov S.I., Dr. Sci. (Med.), Docent, Director of the Academy of Dentistry, Head of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Verbovoy A.F., Chief, Endocrinology Department, Samara State Medical University, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara, Russia;

Воздвиженский М.О., заместитель главного врача по лечебной работе Самарского областного клинического онкологического диспансера, д-р мед. наук, профессор, Самара, Россия;

Восканян С.Э., д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства МБУ ИНО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, главный внештатный специалист по хирургии ФМБА России, Москва, Россия;

Гайворонский И.В., д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

Гейниц А.В., д-р мед. наук, профессор, руководитель Клиники лазерной косметологии ESTCLINIC, вице-президент Европейской лазерной ассоциации, Москва, Россия;

Гелашвили П.А., д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Горбунов Н.С., д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии КрасГМУ, Красноярск, Россия;

Громов М.С., д-р мед. наук, профессор, генерал-майор медицинской службы, ректор Саратовского медицинского университета «Реавиз», Саратов, Россия;

Загайнов В.Е., д-р мед. наук, главный специалист по хирургии ПОМЦ, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ПИМУ, главный внештатный трансплантолог министерства здравоохранения Нижегородской области, Нижний Новгород, Россия;

Зайцев В.В., д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных, декан факультета биотехнологии и ветеринарной медицины Самарской государственной сельскохозяйственной академии, Самара, Россия;

Каабак М.М., д-р мед. наук, профессор курса донорства и трансплантации органов Медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия;

Камбаров С.Ю., научный руководитель научного отделения неотложной коронарной хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Каримова Р.Г., профессор кафедры физиологии и патологической физиологии Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана, д-р биол. наук, профессор, Казань, Россия;

Карчевская Н.А., канд. мед. наук, врач-пульмонолог НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Кастальдо К., д-р мед. наук, доцент, Департамент общественного здравоохранения, Школа медицины, Университета Неаполя Федерико II, Неаполь, Италия;

Качковский М.А., д-р мед. наук, профессор, директор НИИ атеросклероза и дислипидемий Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Константинов Д.Ю., д-р мед. наук, доцент, директор института клинической медицины Самарского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, Самара, Россия;

Лерут Ян Поль, профессор, почётный директор отделения абдоминальной трансплантации Католического университета Лёвена [UCL], вице-президент Международного общества гепатохирургов [ISLS], экс-президент RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iDLTG, исполнительный член UEMS-European Board Transplantation Surgery [EBTS], Лёвен, Бельгия;

Литвина Е.А., д-р мед. наук, профессор, куратор травматологического центра первого уровня ГКБ им. М.П. Кончаловского, врач-травматолог высшей категории, профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения РФ, член российской секции международной ассоциации АО TRAUMA, входит в преподавательский состав AO TRAUMA RUSSIA, член Ассоциации травматологов и ортопедов России, Москва, Россия;

Мартынов А.И., д-р мед. наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского медико-стоматологического университета, Москва, Россия;

Медведева Б.М., заведующая рентгенодиагностическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-рентгенолог, ведущий научный сотрудник, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Менделеева Л.П., заместитель генерального директора НМИЦ гематологии по научной и образовательной работе, заведующая отделением высокодозной терапии парапротеинемических гемобластозов, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Мякова Н.В., заведующая отделением онкогематологии ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Новрузбеков М.С., д-р мед. наук, профессор, руководитель научного отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Попова Л.Л., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Vozdvizhensky M.O., Deputy Chief for General Medicine, Samara Regional Clinical Oncology Center, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara, Russia;

Voskanyan S.E., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief for Surgical Care – Head of the Center for Surgery and Transplantation of Burnazyan Federal Medical Biological Center, Head of the Department of Surgery with courses in oncosurgery, endoscopy, surgical pathology, clinical transplantation and organ donation, Burnazyan Federal Medical Biological Center, Chief Surgeon of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

Gayvoronsky I.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, department normal anatomy Military Medical Academy C.M. Kirov, St. Petersburg, Russia;

Geinits A.V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laser Cosmetology Clinic ESTCLINIC, Vice President of the European Laser Association, Moscow, Russia;

Gelashvili P.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, chair of morphology and pathology, Reaviz Medical University, Samara, Russia;

Gorbunov N.S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, KrAsSMU, Krasnoyarsk, Russia;

Gromov M.S., Dr. Sci. (Med.), Professor, major-general medical service, rector of Saratov Medical University Reaviz, Saratov, Russia;

Zagaynov V.E., Dr. Sci. (Med.), Chief Surgeon of the Volga District Medical Center, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation of PIMU, Chief Surgeon of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia;

Zaitsev V.V., Dr. Sci. (Biol.), professor, head of the department of physiology and biochemistry of agricultural animals, dean of the faculty of veterinary medicine and biotechnology, Samara State Academy of Agriculture, Samara, Russia;

Kaabak M.M., Dr. Sci. (Med.), professor of Organ Donation and Transplantation Course, Medical University “Reaviz”, Moscow, Russia;

Kambarov S.Y., Scientific Supervisor of the Scientific Department of Emergency Coronary Surgery of the Sklifosovsky Emergency Research Institute, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Karimova R.G., Professor of the Department of Physiology and Pathological Physiology, Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Kazan, Russia;

Karchevskaya N.A., Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Castaldo Clotilde, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Department of Public Health, School of Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy;

Kachkovsky M.A., Director of Research Institute of Atherosclerosis and Dyslipidemia, Reaviz Medical University, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara, Russia

Konstantinov D.Yu., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Institute of Clinical Medicine of Samara State Medical University, Head of the Department of Infectious Diseases with an Epidemiology Course, Samara, Russia;

Lerut Jan Paul, Professor, Honorary Director, Abdominal Transplantation Department, Catholic University of Leuven [UCL], Vice President, International Society of Hepatosurgeons [ISLS], Ex-President, RBSS - BTS - ELIAC-ET - ESOT - ILTS - iDLTG, Executive, Leuven, Belgium;

Litvina E.A., Dr. Sci. (Med.), Professor, curator of the first level trauma center at M.P. Konchalovsky City Clinical Hospital, traumatologist of the highest category, M.D., professor at the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Member of the Russian section of the international association AO TRAUMA. Member of the faculty of TRAUMA RUSSIA. Member of the Association of Traumatologists and Orthopaedists of Russia. One of the Russian and international leaders in the field of polytrauma and pelvic injuries, Moscow, Russia;

Martynov A.I., Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Moscow University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

Medvedeva B.M., headhead of the X-ray department of the National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Blokhin – radiologist, leading researcher, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Mendeleva L.P., Deputy General Director of the National Medical Research Center for Hematology for Research and Education, Head of the Department of High-Dose Therapy of Paraproteinemic Hemoblastoses, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia;

Myakova N.V., Head of the Department of Oncohematology, DGOI them. Dmitry Rogacheva, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Novruzbekov M.S., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the scientific department of liver transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Popova L.L., Professor, Chair of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University, Dr. Sci. (Med.), Samara, Russia;

Прохоренко И.О., ректор Медицинского университета «Реавиз», д-р мед. наук, доцент, Самара, Россия;

Ржевская О.Н., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;

Рудуш В.Э., д-р мед. наук, хирург высшей категории, заведующий отделением сосудистой и пластической хирургии 2-й городской клинической больницы им. В.В. Баныкина, Тольятти, Россия;

Соболева Л.А., д-р мед. наук, доцент, проректор по научной деятельности, профессор и заведующая кафедрой стоматологии Университета «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия;

Суздальцев А.А., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, Отличник здравоохранения РФ, заслуженный работник здравоохранения Самарской области, почётный выпускник СамГМУ, д-р мед. наук, Самара, Россия;

Супильников А.А., канд. мед. наук, доцент, первый проректор по научной деятельности Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия;

Тиунова Н.В., д-р мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии Института стоматологии Приволжского исследовательского медицинского университета, Нижний Новгород, Россия;

Филиппов Г.А., директор компании по клиническим исследованиям, Eisai Inc., Бостон, США;

Хамидова Л.Т., заведующая научным отделением лучевой диагностики НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Хотимский И.А., врач-анестезиолог, Ascension SE Wisconsin Hospital, Милуоки, США;

Цзян Гоуа, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и прикладной медицины Хэйлунцзянского университета китайской медицины и фитотерапии, Харбин, Китай;

Шабанов А.К., заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, д-р мед. наук, Москва, Россия;

Шатохин В.Д., д-р мед. наук, профессор, врач-травматолог-ортопед Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина, Самара, Россия;

Шумаков Д.В., руководитель отдела хирургии сердца и сосудов Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, Москва, Россия;

Юшков Ю.Я., управляющий лабораторией консервации органов отделения абдоминальной трансплантации медицинского центра Университета Хакенсака, Нью Джерси, США

Ответственный секретарь редакционной коллегии

Яремин Б.И., канд. мед. наук, проректор по научной и клинической работе, заведующий кафедрой хирургических болезней Московского медицинского университета «Реавиз», главный специалист отдела внешних научных связей и врач-хирург центра трансплантации печени НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

Заведующая редакцией

Павлова О.Н., д-р биол. наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Самарского государственного медицинского университета, профессор кафедры морфологии и патологии Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Научный редактор **Самсонова Е.А.**

Медицинский иллюстратор **Кожевникова М.С.**

Дизайн обложки **Кривопалова О.В.**

Адрес издателя и редакции

443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227. Телефон/факс: (846) 333-54-51

Сайт: <http://vestnik.reaviz.ru>

Электронная почта: vestnik@reaviz.ru

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-45784 от 13 июля 2011 г.

Подписано в печать 28.02.2023 г. Формат 60×90 1/8.

Гарнитуры Helvetica, Oranienbaum.

Шрифт заголовка DXRussian 1812, © Дмитрий Хорошкин

Бумага офсетная. Печать оперативная.

Усл. печ. л. 23,75. Тираж 1000 экз. Заказ 02281.

Отпечатано в типографии ИП И.А. Галенова

443099, г. Самара, ул. М. Горького, 117/57. Тел. (846) 271-16-56.

© Медицинский университет «Реавиз», 2023

Prokhorenko I.O., Rector of Reaviz Medical University, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Samara, Russia;

Rzhevskaya O.N., Dr. Sci. (Med.), leading researcher at the Department of Kidney and Pancreatic Transplantation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia;

Rudush V.E., Dr. Sci. (Med.), Surgeon of the highest category, Head of the Department of Vascular and Plastic Surgery of the 2nd City Clinical Hospital. V.V. Banykina, Togliatti, Russia;

Soboleva L.A., Dr. Sci. (Med.), Docent, Vice-Rector for Research, Professor and Head of the Department of Dentistry, Reaviz University, St. Petersburg, Russia;

Suzdaltsev A.A., Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology of Samara State Medical University, Honorary Public Health Worker of Samara region, Honorary Graduate of Samara State Medical University, Dr. Sci. (Med.), Samara, Russia;

Supilnikov A.A., Cand. Sci. (Med.), associate professor, vice-rector for scientific work, Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

Tiunova N.V., Dr. Sci. (Med.), Docent, Department of Therapeutic Dentistry, Institute of Dentistry, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

Filippov G.A., Director, Clinical Research, Eisai Inc., Boston, USA;

Khamidova L.T., Head of the Scientific Department of Radiation Diagnostics, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Khotimsky Ilya A., Dr. Sci. (Med.) Anesthesiologist Ascension SE Wisconsin Hospital, Milwaukee, USA;

Jiang Guohua, Dr. Sci. (Med.), professor Head of the Department of Anatomy and Preclinical Medicine at the Heilongjiang University of Chinese Medicine and Pharmacology, Harbin, China;

Shabanov A.K., Deputy Chief on anesthesiology and resuscitation, Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Dr. Sci. (Med.), Moscow, Russia;

Shatokhin V.D., Dr. Sci. (Med.), professor, orthopedic traumatologist of Samara Regional Clinical Hospital. V.D. Seredavin. Author of 40 publications. Samara, Russia;

Shumakov D.V., Head of the Department of Cardiac and Vascular Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow, Russia;

Yushkov Yu.Ya., Organ Conservation Laboratory Manager, Abdominal Transplant Unit, University of Hackensack Medical Center, New Jersey, USA

Executive Secretary of the Editorial Board

Yaremin B.I., Cand. Sci. (Med.), Vice-Rector for Scientific and Clinical Work, Head of the Department of Surgical Diseases of the Moscow Medical University Reaviz, Chief Specialist of the Department of External Scientific Relations and Surgeon of the Liver Transplantation Center of the Sklifosovsky Emergency Medicine Institute, Moscow, Russia

Head of Editorial Office

Pavlova O.N., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Chair of Physiology with a Course of Safe Life and Disaster Medicine of Samara State Medical University, Professor of the Department of Morphology and Pathology of the Reaviz Medical University, Head of the Department of Biomedicine Transport Safety of Samara State Transport University, Samara, Russia

Scientific Editor **Samsonova E.A.**

Medical illustrator **Kozhevnikova M.S.**

Cover design **Krivopalova O.V.**

Publisher and Editorial Address

443001, Samara, 227 Chapaevskaya street. Telephone/Fax: (846) 333-54-51

Website <http://vestnik.reaviz.ru>

E-mail: vestnik@reaviz.ru

Certificate of registration PI No. FS77-45784 dated July 13th, 2011

Imprimatur February 28th, 2023. Format 60×90 1/8.

Fonts: Helvetica, Oranienbaum.

Title font DXRussian 1812, © Dmitry Khoroshkin

Offset paper. Operative print.

Conditional printed sheets 23,75. Circulation 1000 copies. Order 02281.

Printed in the printing house owned by IP I.A. Gaponov

443099, Samara, 117/57 Maxim Gorky Street. Phone (846) 271-16-56.

© Reaviz Medical University, 2023

СОДЕРЖАНИЕ		CONTENTS
МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ		MORPHOLOGY, PATHOLOGY
Пачуашвили Н.В., Нагорная Д.П., Тертычный А.С. Сравнительная морфологическая характеристика хеликобактерного и аутоиммунного гастрита	6	Pachuashvili N.V., Nagornaya D.P., Tertychnyy A.S. Comparative morphological characteristics of helicobacter pylori and autoimmune gastritis
Свищева П.О., Каниболоцкий А.А. Формулировка заключительного клинического, патологоанатомического, судебно-медицинского диагнозов, выбор и кодирование по МКБ-10 первоначальной причины смерти при летальных исходах, связанных с патологией трансплантированных органов	15	Svishcheva P.O., Kanibolotskiy A.A. Formulation of the final clinical, pathological, forensic diagnosis, selection and coding according to icd-10 of the original cause of death in lethal outcomes associated with pathology of transplanted organs
Мусаева А.М. Новый подход к патогенезу и лечению трофических язв	27	Musayeva Arzu M. New approach to pathogenesis and treatment of trophical ulcers
ФИЗИОЛОГИЯ		PHYSIOLOGY
Павлова О.Н., Тулаева О.Н. Исследование динамики активности каталазы в крови и тканях печени старых крыс при экспериментально индуцированной дислипотеинемии на фоне механического повреждения скелетной мышцы	37	Pavlova O.N., Tulaeva O.N. Study of the dynamics of catalase activity in blood and liver tissue of old rats at experimentally induced dyslipoproteinemia against the background of mechanical damage to the skeletal muscle
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА		CLINICAL MEDICINE
Грибанов И.А., Зарубина Е.Г. Влияние нарушений околосуточных ритмов на клиническую картину заболевания у пациентов с метаболическим синдромом	44	Gribanov I.A., Zarubina E.G. Impact of circuit rhythms disturbances on the clinical picture of the disease in patients with metabolic syndrome
Толстов А.В., Новиков И.В., Милютин Е.С., Юнусов Р.Р., Киваева О.И. Результаты бактериальной обсеменённости поверхностных и пограничных локальных ожогов	51	Tolstov A.V., Novikov I.V., Milyudin E.S., Yunusov R.R., Kivaeva O.I. The results of bacterial contamination of dangerous and borderline cases of burns
Богов А.А. (мл.), Ахтямов И.Ф., Данилов В.И., Старостина И.Г., Ханнанова И.Г., Богов А.А. Восстановление повреждённого плечевого сплетения при помощи клеток стромально-васкулярной фракции аутожировой ткани	56	Bogov A.A. (jr.), Akhtyamov I.F., Danilov V.I., Starostina I.G., Khannanova I.G., Bogov A.A. Treatment of a damaged brachial plexus with help of stromal vascular fraction cell from adipose tissue
Минаев Ю.Л., Супильников А.А., Зарубина Е.Г., Истратов П.А. Влияние малых доз гамма-излучения на организм человека	64	Minaev Yu.L., Supil'nikov A.A., Zarubina E.G., Istratov P.A. Effects of low doses of gamma radiation on the human body
Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Соловьев А.В., Хузина Р.М., Павлова О.Н. Выявление широкого спектра мутаций гена <i>BRAF</i> для назначения таргетных препаратов для лечения меланомы	71	Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Solovyev A.V., Khuzina R.M., Pavlova O.N. Identifying a wide range of mutations in the <i>BRAF</i> gene for prescribing targeted drugs for melanoma treatment
Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю., Гончаров М.А. Анализ эхокардиографических критериев тромбоэмболии лёгочной артерии	77	Pronin A.G., Sivokhina N.Y., Goncharov M.A. Analysis of echocardiographic criteria for pulmonary embolism
Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Соловьев А.В., Хузина Р.М., Павлова О.Н. Роль выявления мутаций в генах <i>BRCA1,2, CHEK2, PALB2</i> при диагностике онкологических заболеваний и определении стратегии терапии	85	Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Solovyev A.V., Khuzina R.M., Pavlova O.N. Role of detection of mutations in the <i>BRCA1,2, CHEK2, PALB2</i> genes in diagnosis of oncological diseases and determination of the therapy strategy

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Симонов М.В., Зельтер П.М., Соловов Д.В., Сидоров Е.А.
Мальротация кишечника: описание клинического случая и анализ публикаций

92

Богов А.А. (мл.), Ахтямов И.Ф., Данилов В.И., Старостина И.Г., Ханнанова И.Г., Богов А.А.
Результаты клинической апробации нового способа distraction стволоч плечевого сплетения после нейрорафии

96

Зацепин В.А., Новиков С.В., Панин М.А., Алиев Р.Н., Прохоров А.А.
Сочетанный перелом тела и заднего отростка таранной кости с перитаранным вывихом (клинический случай)

103

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Масликова У.В., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г.
Несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: диагностика и лечение

114

Агумава Л.У., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Олисов О.Д., Ахметшин Р.Б., Магомедов К.М., Казымов Б.И., Ахмедов А.Р., Алекберов К.Ф., Яремин Б.И., Новрузбеков М.С.

126

Вопросы тактики интенсивной терапии и трансплантации печени при фульминантной печёночной недостаточности

ИНФОРМАЦИОННО-ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сунгурова А.В., Морозов Д.В., Беляк М.А., Домрачева А.С.
Компьютерное моделирование раневого процесса (обзор литературы)

144

Недугов Г.В.
Математическое моделирование кинетики многократного приёма этанола

153

Панкратов А.С., Ларцев Ю.В., Рубцов А.А., Огурцов Д.А., Ким Ю.Д., Шмельков А.В., Князев Н.А.
Применение 3D-моделирования в персонализированном подходе к на костному остеосинтезу (обзор литературы)

161

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Сокуров А.В., Ермоленко Т.В., Кожушко Л.А., Ишутина И.С., Павлова С.В., Рябцев М.В.
Использование Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при оценке степени готовности инвалидов к сопровождению при получении услуг, включая сопровождаемое проживание

173

ПРАВИЛА ДЛІА АВТОРОВ

186

CLINICAL CASE

Simonov M.V., Zel'ter P.M., Solovov D.V., Sidorov E.A.
Intestinal malrotation: case description and publication analysis

Bogov A.A. (jr.), Akhtyamov I.F., Danilov V.I., Starostina I.G., Khannanova I.G., Bogov A.A.
Results of clinical validation of a new method of brachial plexus trunk distraction after neuroraphy

Zatsepin V.A., Novikov S.V., Panin M.A., Aliiev R.N., Prokhorov A.A.
Talar body and posterior talar process fracture combined with peritalar luxation (clinical case)

ORGAN AND TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION

Maslikova U.V., Popova N.N., Drovkov M.Yu., Khamaganova E.G.
Graft failure in allogeneic hematopoietic stem cell recipients: diagnosis and treatment

Agumava L.U., Gulyaev V.A., Lutsyk K.N., Olisov O.D., Akhmetshin R.B., Magomedov K.M., Kazymov B.I., Akhmedov A.R., Alekberov K.F., Yaremin B.I., Novruzbeikov M.S.

Issues of intensive care and liver transplantation tactics in fulminant liver failure

INFORMATION TECHNOLOGY
IN MEDICINE

Morozov A.M., Sergeev A.N., Sungurova A.V., Morozov D.V., Belyak M.A., Domracheva A.S.
Computer simulation of the wound process (review of literature)

Nedugov G.V.
Mathematical modeling of the kinetics of multiple ethanol intake

Pankratov A.S., Lartsev Yu.V., Rubtsov A.A., Ogurtsov D.A., Kim Yu.D., Shmel'kov A.V., Knyazev N.A.
Application of 3D modeling in a personalized approach to bone osteosynthesis (a literature review)

PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION
OF HEALTH CARE, HISTORY OF MEDICINE

Sokurov A.V., Ermolenko T.V., Kozhushko L.A., Ishutina I.S., Pavlova S.V., Ryabtsev M.V.
Use of the International Classification of Functioning, Disabilities and Health in assessing the readiness of persons with disabilities to be accompanied when receiving services, including accompanied accommodation

RULES FOR AUTHORS

МОРФОЛОГИЯ, ПАТОЛОГИЯ

MORPHOLOGY, PATHOLOGY

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.MORPH.1>

УДК 616.33-002.27

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХЕЛИКОБАКТЕРНОГО И АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА

Н.В. Пачуашвили, Д.П. Нагорная, А.С. Тертычный

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва

Резюме. Цель: провести сравнительный морфологический анализ хеликобактерного и аутоиммунного гастрита и определить ключевые морфологические критерии дифференциальной диагностики. **Материалы и методы.** В исследование было ретроспективно отобрано 30 случаев хронического атрофического хеликобактерного гастрита и 30 случаев хронического атрофического аутоиммунного гастрита. Во всех случаях хеликобактерного гастрита было подтверждено наличие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) морфологическими методами диагностики с помощью окраски препаратов по Гимза или дополнительно с помощью иммуногистохимического исследования. Все случаи аутоиммунного гастрита были дополнительно подтверждены клинико-лабораторными методами диагностики, часть пациентов имели длительный анамнез диспансерного наблюдения, и биопсийный материал брался у них повторно. Обязательным условием было взятие как минимум пяти биоптатов согласно Сиднейскому протоколу. **Результаты.** Основным дифференциально-диагностическим признаком в нашем исследовании явилось обнаружение *H. pylori*, а также локализация поражения в теле желудка, характерная для аутоиммунного гастрита, и в антральном отделе – при хеликобактерном гастрите. Исследуемые группы отличались по полу (преобладание лиц женского пола в группе аутоиммунного гастрита), распространённости и активности воспаления (все случаи хеликобактерного гастрита имели признаки активности воспаления). При изучении содержания нейроэндокринных клеток в случаях хеликобактерного гастрита в теле желудка отмечалась простая гиперплазия нейроэндокринных клеток, при аутоиммунном гастрите было отмечено появление цепочек и узелков, что соответствовало линейной и нодулярной гиперплазии нейроэндокринных клеток. **Выводы.** Полученные в исследовании морфологические критерии позволяют провести дифференциальный диагноз между хеликобактерным и аутоиммунным гастритом. Это крайне важно с учётом различий в подходах к лечению и тактике динамического наблюдения при этих вариантах хронического гастрита.

Ключевые слова: хронический гастрит, хеликобактерный, аутоиммунный, морфологическая диагностика, *H. pylori*, атрофия, метаплазия.

Для цитирования: Пачуашвили Н.В., Нагорная Д.П., Тертычный А.С. Сравнительная морфологическая характеристика хеликобактерного и аутоиммунного гастрита. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье.* 2023;13(1):6–14. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.MORPH.1>

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF *HELICOBACTER PYLORI* AND AUTOIMMUNE GASTRITIS

N.V. Pachuashvili, D.P. Nagornaya, A.S. Tertychnyy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Abstract. Objective: to conduct a comparative morphological analysis of *helicobacter pylori* (*H. pylori*) and autoimmune gastritis and to determine the significant morphological criteria for differential diagnosis. **Materials and methods.** 30 cases of chronic atrophic *helicobacter* gastritis and 30 cases of chronic atrophic autoimmune gastritis were retrospectively selected for the study. In all cases of *helicobacter* gastritis, the presence of *H. pylori* was confirmed by morphological diagnostic methods using Giemsa staining or additionally using immunohistochemistry. All cases of autoimmune gastritis were additionally confirmed by clinical and laboratory diagnostic methods, some patients had a long history of follow-up and biopsy material was taken from them repeatedly. A prerequisite was taking at least 5 biopsies according to the Sydney Protocol. **Results.** The main differential diagnostic feature in our study was the detection of *H. pylori*, as well as the localization of the lesion in the stomach body characteristic of autoimmune gastritis and in the antrum in *helicobacter* gastritis. The study groups differed by gender (the predominance of females in the group of autoimmune gastritis), the prevalence and



activity of inflammation (all cases of helicobacter gastritis had signs of inflammation activity). When studying the content of neuroendocrine cells in cases of helicobacter gastritis in the stomach body, simple hyperplasia of neuroendocrine cells was noted, in cases of autoimmune gastritis, the appearance of chains and nodules was noted, which corresponded to linear and nodular hyperplasia of neuroendocrine cells. **Conclusion.** The morphological criteria obtained in the study make it possible to make a differential diagnosis between helicobacter and autoimmune gastritis. This is extremely important because of the differences in treatment approaches and dynamic monitoring tactics in these variants of chronic gastritis.

Key words: chronic gastritis, helicobacter, autoimmune, morphological diagnosis, H. pylori, atrophy, metaplasia.

Cite as: Pachushvili N.V., Nagornaya D.P., Tertychnyy A.S. Comparative morphological characteristics of helicobacter pylori and autoimmune gastritis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):6–14. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.MORPH.1>

Введение

Этиология служит ориентиром в классификации гастритов. Этиологическую картину хронического гастрита можно прояснить с помощью различных моделей, в основном рассматривая два основных варианта гастрита: вызванного окружающей средой (например, *Helicobacter pylori*) или хозяином (например, аутоиммунизация), способные спровоцировать атрофию слизистой оболочки желудка. Эпидемиологические данные связывают атрофическую микросреду, возникающую в результате инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), с основной причиной развития более чем 90 % злокачественных новообразований желудка [1, 2].

H. pylori является наиболее распространенной самокупирующейся бактериальной инфекцией человека. В промышленно развитых странах инфекция среди детей постепенно снижается, но распространённость *H. pylori* по-прежнему высока в странах с низким социально-экономическим статусом [3].

Аутоиммунный гастрит – органоспецифическое заболевание, вызванное иммуноопосредованной деструкцией париетальных клеток желудка. Повреждение кислотопродуцирующей слизистой оболочки приводит к клиническому синдрому, включающему тяжёлую гипохлоргидрию (и, в конечном счёте, ахлоргидрию), пернициозную анемию (как следствие дефицита витамина B₁₂), дефицит и нарушение всасывания железа из-за потери внутреннего фактора. Желудочный протонный насос (H⁺/K⁺ АТФаза) действует как аутоантиген, распознаваемый Т-клетками, которые, в свою очередь, активируют выработку В-клетками антител против париетальных клеток [4].

Атрофическая трансформация слизистой оболочки желудка приводит к различным гистологическим фенотипам, которые могут быть оценены гистологически [5].

Цель данного исследования – провести сравнительный морфологический анализ хеликобактерного и аутоиммунного гастрита и определить ключевые морфологические критерии дифференциальной диагностики.

Материалы и методы

В исследование было ретроспективно отобрано 30 случаев хронического атрофического хеликобактерного гастрита и 30 случаев хронического атрофического аутоиммунного гастрита. Во всех случаях хеликобактерного гастрита было подтверждено наличие *H. pylori* морфологическими методами диагностики с помощью окраски препаратов по Гимза или дополнительно с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Все случаи аутоиммунного гастрита были дополнительно подтверждены клинико-лабораторными методами диагностики, часть пациентов имели длительный анамнез диспансерного наблюдения, и биопсийный материал брался у них повторно. Обязательным условием было взятие как минимум пяти биоптатов: два из антрального отдела, один из угла желудка и два из тела желудка согласно Сиднейскому протоколу.

Морфологическую характеристику биоптатов проводили по критериям модифицированной Сиднейской системы, которые включали оценку степени выраженности воспаления, активность, атрофию и наличие *H. Pylori*, и оценивались полуколичественно как слабо выраженные, умеренно выраженные и выраженные с помощью визуальной аналоговой шкалы. Отдельно проводили оценку наличия метаплазии эпителия по каждому из вариантов: кишечная псевдопилорическая псевдопанкреатическая; кишечную метаплазию дополнительно подразделяли на полную и неполную. Проводили оценку биоптатов по системе OLGA/OLGIM. OLGA/OLGIM (Operative Link for Gastritis Assessment,

OLGIM – на основе оценки кишечной метаплазии) – это проверенная система стадирования, которая учитывает как показатель атрофии (оцениваемый в каждом отдельно взятом биоптате), так и локализацию (тело или антральный отдел), из которого были получены биоптаты (т. е. кислотопродуцирующая или антральная слизистая оболочка, в соответствии с Сиднейским протоколом).

Обработка морфологического биопсийного материала осуществлялась по общепринятой методике. Полученный гистологический материал фиксировали в 10 % забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica ASP200 (Германия), заливали в парафин. Далее готовые серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике и по методу Гимза. ИГХ исследование с антителами к *H. pylori* (поликлональные фирмы Dako, США) и к хромогранину А (клон 5H7 фирмы Leica, Германия) производилось на автоматическом иммуногистостейнере Leica BOND III (Германия) по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и описательной статистики в программе STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Результаты представляли в виде абсолютных чисел и процентов, медианы и квартилей.

Результаты исследования

С учётом того, что отбор случаев проводили ретроспективно, в группу хеликобактерного гастрита (ХГ) включили только случаи с атрофическими изменениями слизистой оболочки. Случаи аутоиммунного гастрита (АИГ) были дополнительно подтверждены иммунологическими тестами на наличие антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору, в части случаев дополнительно проводили оценку гастропанели и определяли уровень гастрина 17 в сыворотке крови. Все пациенты с АИГ имели анамнез наблюдения не менее одного года. При сравнении возрастных характеристик в исследуемых группах было отмечено широкое колебание, но средний возраст в группе АИГ оказался ниже и составил 55,1 года по сравнению со средним возрастом 66 лет в группе

ХГ. Было отмечено существенное преобладание лиц женского пола в группе АИГ (соотношение мужчин и женщин при АИГ составило 1:4, а при ХГ – 1:1,5), что подтверждает данные литературы [6].

Воспалительные изменения при ХГ преимущественно локализовались в антральном отделе желудка, воспалительный клеточный инфильтрат локализовался в верхних отделах собственной пластинки и был представлен лимфоцитами и плазматическими клетками (рис. 1). При АИГ воспалительные изменения в антральном отделе либо отсутствовали, или носили минимальный характер и в большей степени соответствовали реактивным изменениям со стороны сосудов, покровно-ямочного эпителия и гладкомышечных клеток, что в совокупности позволяло говорить в большей степени о реактивной гастропатии, чем о гастрите (рис. 2).

Атрофические изменения как неметапластические, в виде убыли желез, так и метапластические, в виде кишечной метаплазии, при ХГ начались и были наиболее выражены в антральном отделе желудка. При АИГ атрофия затрагивала тело желудка и характеризовалась полным отсутствием главных желёз, на месте которых располагались слизистые железы и кишечные. Поражение тела желудка при ХГ не всегда сопровождалось атрофией желёз, инфильтрат ограничивался зоной валиков (рис. 3). При АИГ воспалительный инфильтрат располагался в базальных отделах собственной пластинки (рис. 4).

Важным и определяющим в постановке диагноза ХГ явилось обнаружение в биоптате бактерии *H. pylori*, которую при высокой степени обсеменённости можно было обнаружить и в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, и подтвердить их наличие при окраске по Гимза. В сомнительных случаях приходилось прибегать к проведению ИГХ реакций. Это оказалось также актуальным для случаев АИГ, в которых из-за ахлоргидрии можно обнаружить другие бактерии в покрывающей слизи, и для исключения присутствия *H. pylori* требовалось использование ИГХ метода как наиболее специфичного и исключить неспецифическое окрашивание других бактерий, и тем самым предупредить неоправданное назначение эрадикационной терапии.

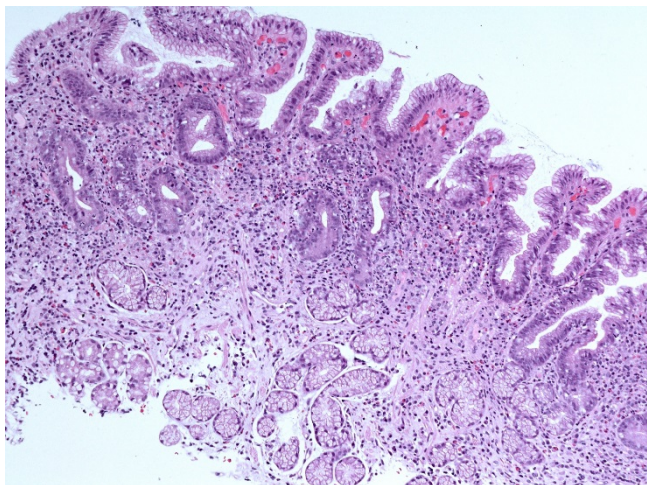


Рисунок 1. Хеликобактерный гастрит. Хронический умеренно выраженный активный атрофический хеликобактерный гастрит антрального отдела желудка. Воспалительный инфильтрат локализуется в поверхностных отделах слизистой оболочки. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 1. *Helicobacter pylori* – associated gastritis. Chronic moderately severe active atrophic gastritis of the antrum. Inflammatory infiltrate is localized in the superficial sections of the mucous membrane. $\times 100$. Stained with hematoxylin and eosin

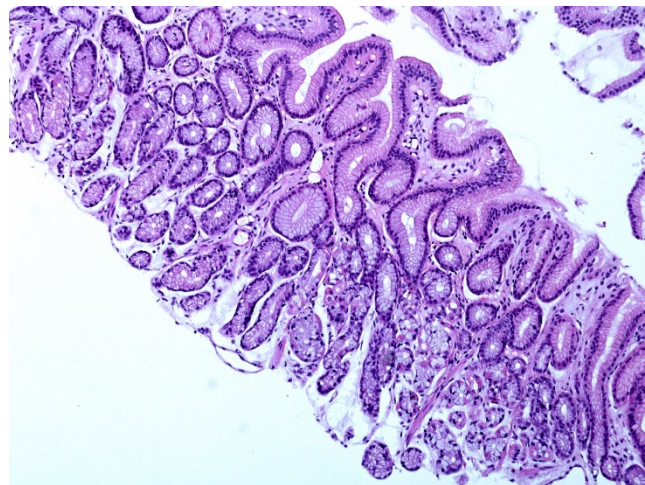


Рисунок 2. Аутоиммунный гастрит. Хронический минимальный поверхностный гастрит антрального отдела желудка при АИГ. Практически полное отсутствие воспалительных изменений. Морфологические признаки реактивной гастропатии. Ув. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 2. Autoimmune gastritis. Chronic minimal superficial gastritis of the antrum in autoimmune gastritis. Almost complete absence of inflammatory changes. Morphological signs of reactive gastropathy. $\times 100$. Stained with hematoxylin and eosin

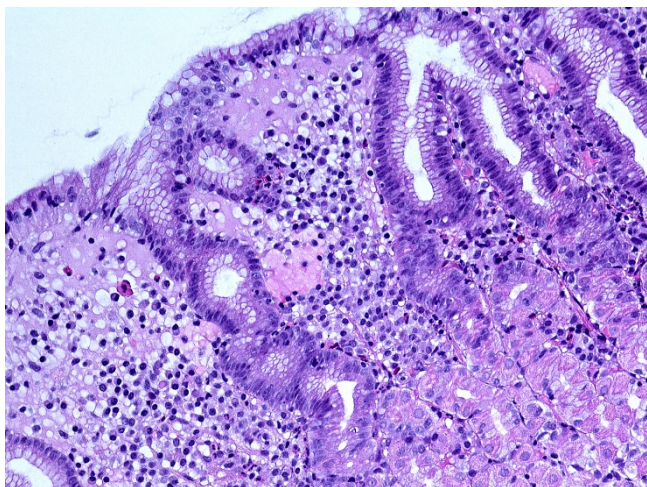


Рисунок 3. Хеликобактерный гастрит. Хронический умеренно выраженный активный поверхностный хеликобактерный гастрит тела желудка с очаговой гиперплазией фовеолярного слоя. Ув. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 3. *Helicobacter pylori* gastritis. Chronic moderate active superficial *Helicobacter pylori* gastritis of the body of the stomach with focal hyperplasia of the foveolar layer. $\times 200$. Stained with hematoxylin and eosin

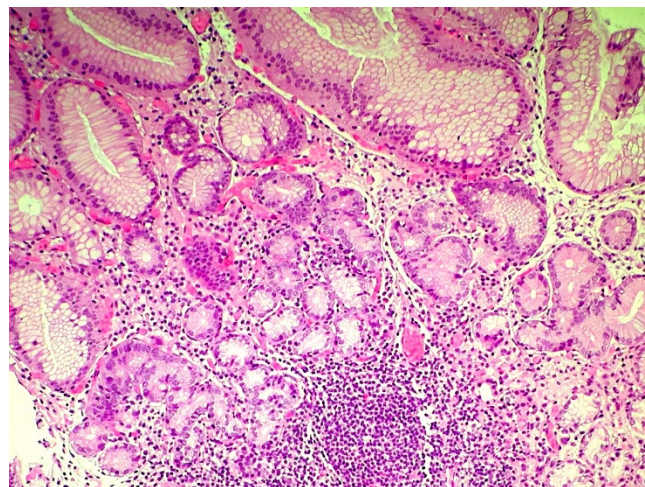


Рисунок 4. Аутоиммунный гастрит. Хронический умеренно выраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с распространенной псевдопилорической метаплазией и формированием лимфоидных скоплений. Ув. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 4. Autoimmune gastritis. Chronic moderately severe inactive atrophic gastritis of the body of the stomach with widespread pseudopyloric metaplasia and the formation of lymphoid accumulations. $\times 200$. Stained with hematoxylin and eosin

К дополнительным важным косвенным признакам присутствия в биоптате *H. pylori* относятся признаки активности воспаления, которые характеризуются присутствием сегменто-ядерных лейкоцитов в воспалительном клеточном инфильтрате, которые проникают в эпителий на уровне ямок и даже могут обнаруживаются в их просвете (рис. 5).

Преобладающим вариантом метаплазии при АИГ оказалась псевдопилорическая метаплазия, что делает биоптаты тела желудка крайне похожими на биоптаты, взятые из антрального отдела, что может быть неправильно интерпретировано как поверхностный гастрит антрального отдела желудка при отсутствии маркировки биоптатов, и в таком случае диагноз АИГ может быть упущен. Дополнительно в биоптатах обнаруживались очаги полной кишечной метаплазии и псевдопанкреатической метаплазии (рис. 6). При ХГ мы не встретили очагов псевдопанкреатической метаплазии, а кишечная метаплазия относилась как к полной тонкокишечного, так и к неполной толстокишечного типа.

При проведении ИГХ исследования с антителом к хромогранину А для оценки состояния

нейроэндокринных ECL клеток (НЭК) в теле желудка в части случаев ХГ (в 12 из 30) было отмечено повышение содержания НЭК, которые имели диффузный характер распределения и не формировали очаговых скоплений (рис. 7). Во всех случаях АИГ было отмечено повышенное содержание НЭК, которые формировали последовательные линейные скопления клеток по ходу желез или мелкие узелковые скопления в базальных отделах собственной пластинки (рис. 8).

Полученные результаты и сравнительные морфологические характеристики приведены в таблице 1.

При оценке по OLGA разделение случаев выглядело следующим образом: в группе ХГ 1-я стадия составила 15 случаев, 2-я стадия – 12 случаев и 3-я стадия – 3 случая. В группе АИГ преобладала 2-я стадия (во всех 30 случаях). Это связано с тем фактом, что авторы классификации сознательно не стали относить случаи с 3-й стадией атрофии в теле желудка при отсутствии изменений в антральном отделе (стадия 0) к суммарной 3-й стадии, а отнесли такие случаи ко 2-й стадии.

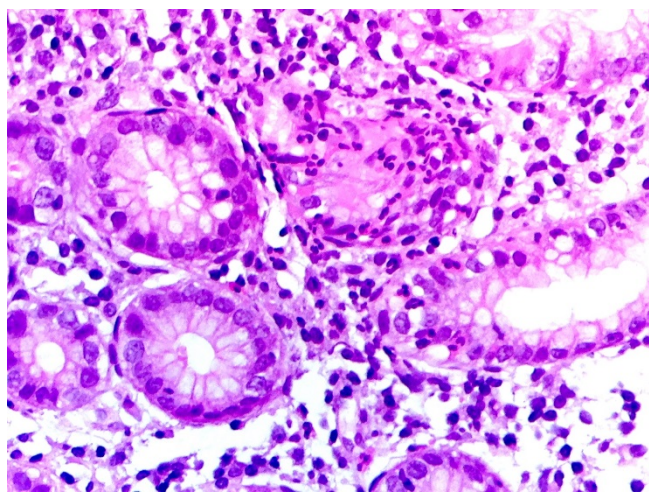


Рисунок 5. Хеликобактерный гастрит. Морфологические признаки активности в виде появления сегменто-ядерных лейкоцитов и инфильтрация ими эпителия ямок. Важный морфологический признак присутствия в биоптате *H. pylori*. Ув. ×400. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 5. *Helicobacter pylori* gastritis. Morphological signs of activity in the form of the appearance of segmented nuclear leukocytes and their infiltration of the epithelium of the pits. An important morphological sign of the presence of *H. pylori* in the biopsy. ×400. Stained with hematoxylin and eosin

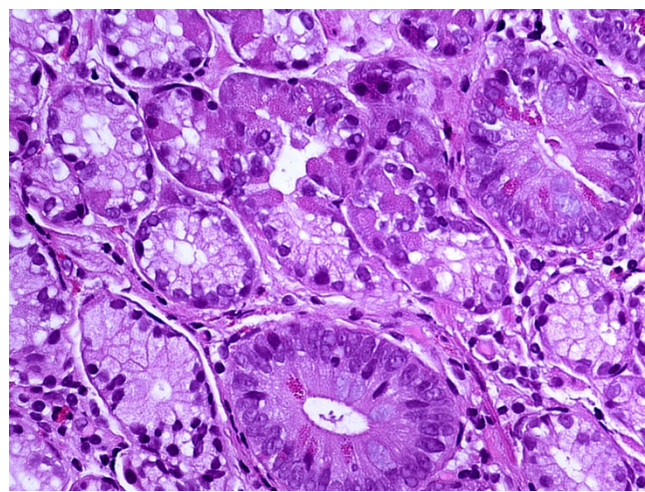


Рисунок 6. Аутоиммунный гастрит. Распространённая псевдопилорическая метаплазия, микроочаги полной кишечной метаплазии с наличием клеток Планета и участок псевдопанкреатической метаплазии с наличием клеток, напоминающих ацинарные клетки поджелудочной железы. Ув. ×400. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 6. Autoimmune gastritis. Widespread pseudopyloric metaplasia, microfoci of complete intestinal metaplasia with the presence of Paneth cells and an area of pseudopancreatic metaplasia with the presence of cells resembling pancreatic acinar cells. ×400. Stained with hematoxylin and eosin

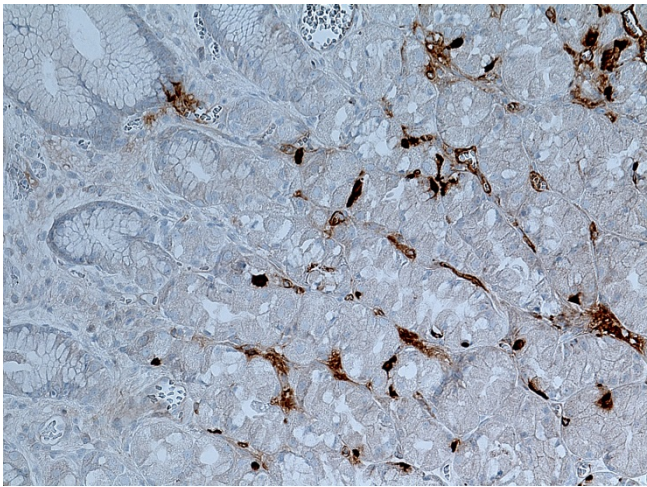


Рисунок 7. Хеликобактерный гастрит. Простая гиперплазия нейроэндокринных клеток. ИГХ реакция с антителом к хромогранину А. Ув. ×200

Figure 7. Helicobacter pylori gastritis. Simple hyperplasia of neuroendocrine cells. IHC reaction with an antibody to chromogranin A. Uv. ×200

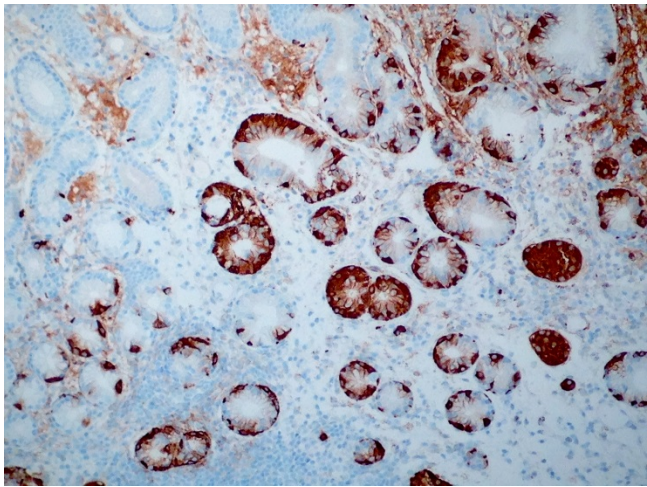


Рисунок 8. Аутоиммунный гастрит. Простая линейная и узелковая гиперплазия нейроэндокринных клеток. ИГХ реакция с антителом к хромогранину А. Ув. ×200

Figure 8. Autoimmune gastritis. Simple, linear and nodular hyperplasia of neuroendocrine cells. IHC reaction with an antibody to chromogranin A. Uv. ×200

Таблица 1. Сравнительная морфологическая характеристика хеликобактерного и аутоиммунного гастрита

Table 1. Comparative morphological characteristics of Helicobacter pylori and autoimmune gastritis

Показатель	Хеликобактерный гастрит	Аутоиммунный гастрит
Возраст	41–84 (средний 66)	35–83 (средний 55,1)
Соотношение по полу «мужчины : женщины»	1:1,5	1:3,5
Локализация основных проявлений	антральный отдел	тело
Воспаление	поверхностное	глубокое
Активность	+	–
Атрофия	+	+
Кишечная метаплазия	+	+
Псевдопилорическая метаплазия	–	+
Псевдопанкреатическая метаплазия	–	+
Обнаружение H. pylori	+	–
Гиперплазия НЭК	простая	линейная и нодулярная

Использование системы OLGIM понизило стадии до 2 и 1 в теле желудка у больных АИГ, что привело к снижению их общей оценки. Дело в том, что в систему OLGA включен весь спектр атрофических поражений (неметапластические, кишечная метаплазия (КМ) и псевдопилорическая метаплазия) для оценки распространения атрофии. КМ является одним из вариантов атрофии, а не другим поражением. Система OLGIM оценивает исключительно распределение КМ, поэтому стадия OLGA может быть равной или выше стадии OLGIM, но никогда не ниже. В случаях АИГ кишечная метаплазия не являлась преобладающей, и ни в одном случае площадь поражения не превышала

60 % площади биоптатов. В группе ХГ существенных изменений при использовании системы OLGIM в разделении на стадии не произошло. Эти несоответствия в данной ситуации не являются критическими, так случаи 1 и 2 стадии не несут повышенного риска развития рака желудка и не требуют последующего динамического наблюдения. Примирили данную точку зрения последние рекомендации, которые рассматривают все случаи АИГ как группу повышенного риска развития рака желудка, и требующие постоянного диспансерного наблюдения [7].

Обсуждение

Спустя почти четыре десятилетия после открытия *Helicobacter pylori* как основной причины гастрита, хеликобактерная инфекция официально признана инфекционным заболеванием, которое в настоящее время включено в 11-й пересмотр Международной классификации болезней.

H. pylori всегда вызывает хронический гастрит, который может прогрессировать до тяжёлых осложнений, таких как язвенная болезнь, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома желудка. У большинства больных, несмотря на структурно-функциональные нарушения, обусловленные хроническим активным воспалением слизистой оболочки желудка, отсутствуют выраженные клинические симптомы. Киотский консенсус по *H. pylori* в 2015 г., основанный на этих объективных патологических критериях, определил *H. pylori*-индуцированный гастрит как инфекционное заболевание независимо от клинических симптомов и осложнений [2].

Эндоскопическое исследование желудка в сочетании с биопсией является наиболее надёжной, чувствительной и специфичной диагностической процедурой при обследовании пациентов с диспептическими симптомами. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта позволяет получить биоптаты как для фенотипирования/стадирования гастрита, так и для микроскопического профилирования любого очагового поражения. Как минимум две биопсии должны быть получены из обоих функциональных отделов – антрального отдела и дна, и образцы должны быть представлены в разных контейнерах. Дополнительная биопсия, полученная из угла желудка, приводит к набору биоптатов, требуемых для гистологической оценки стадии гастрита по системе OLGA/OLGIM [8, 9].

Атрофия слизистой оболочки желудка, обусловленная длительным, несамоограничивающимся воспалением слизистой оболочки, имеет две основные причины: *H. pylori* и аутоиммунитет. Эти два состояния отличаются топографией воспалительных/атрофических поражений. Воспаление/атрофия, вызванная инфекцией *H. pylori*, сначала поражает дистальный отдел желудка (антральный отдел), а затем распространяется на проксимальную (фундальную) слизистую оболочку, тогда как по определению аутоиммунный гастрит (АИГ)

«ограничен» кислотопродуцирующей слизистой оболочкой (дно/тело желудка).

Длительно существующий хронический гастрит, вызванный *H. pylori*, и АИГ могут привести к потере желёз, то есть к атрофии слизистой оболочки. Атрофия – это область канцеризации ненаследственной/несиндромальной аденокарциномы желудка. Потеря желёз включает два основных гистологических варианта: 1) исчезновение железистых единиц, замещаемых фиброзом собственной пластинки; 2) метапластическое замещение желёз: кишечная метаплазия, псевдопилорическая метаплазия и псевдопанкреатическая метаплазия. Гистологическая оценка атрофии включает все микроскопические подтипы атрофии, которые следует оценивать как общий процент, встречающийся в биоптатах. Оценка атрофии установлена определить гистологическую стадию гастрита (OLGA или OLGIM). Гистологическая стадия гастрита неизменно признаётся надёжным предиктором риска рака желудка [10, 11].

Стадирование гастрита основано на среднем значении оценки атрофии, полученной отдельно для слизистой оболочки антрального отдела желудка (дистальный отдел желудка, секретирующий слизь, включая угловую вырезку) и тела/фундального отдела (проксимальный отдел желудка). Стадия OLGA включает гистологическую оценку всех подтипов атрофии (т.е. метапластической и неметапластической), в то время как постановка OLGIM учитывает только КМ. Метаанализ проспективных исследований случай-контроль последовательно продемонстрировал значительную связь между стадиями III/IV по OLGA/OLGIM (т.е. стадиями высокого риска) и риском рака желудка. OLGIM считается более воспроизводимым, чем OLGA; OLGIM-шкала, однако, не включает оценку псевдопилорической атрофии, которая некоторыми авторами также считается предраковым поражением [12]. В двух когортных исследованиях (218 пациентов) общий риск эпителиальной неоплазии желудка, связанной с OLGA III–IV, составил 27,70 (95 % доверительный интервал от 3,75 до 204,87); в другом когортном исследовании (125 пациентов) общий риск дисплазии высокой степени, связанной с OLGIM-стадией высокого риска, составил 16,67 (95 % доверительный интервал от 0,80 до 327,53) [13].

В клинической практике сообщаемая распространенность стадий высокого риска (даже в популяциях с высоким риском рака желудка) редко превышает 5 % [10]. Такая низкая распространенность стадий высокого риска означает, что любая потенциальная переоценка пациентов с риском (и нуждающихся в активном последующем наблюдении) вряд ли может быть клинически оправданной. Фактически, стадирование будет представлять большой риск, если оно будет генерировать ложноотрицательные случаи среди пациентов с высоким риском, а не ложноположительные результаты.

Высокий процент 3-й стадии в группе ХГ в нашем исследовании, который составил 10 %, связан с целенаправленным отбором в исследованную группу только атрофических форм ХГ.

Заключение

Традиционно хеликобактерная инфекция считается наиболее частой причиной хронического гастрита. Распространенность АИГ колеблется от 0,5 до 4,5 % со значительными вариациями в зависимости от географического региона. АИГ может быть связан с аутоиммунными сопутствующими заболеваниями, преобладает у женщин и увеличивается с возрастом. АИГ топографически ограничен кислотопродуцирующей слизистой оболочкой, где он имеет атрофический фенотип. Клиническое подозрение на АИГ требует тестирования на анемию и серологию (аутоантитела против внутреннего фактора и париетальных клеток, гастрин). При АИГ риск развития рака желудка считается ниже, чем при мультифокальной атрофии (вовлекающей слизистую оболочку антрального отдела и тела), которая возникает в результате длительной инфекции *H. pylori*. Веские доказательства связывают АИГ с повышенным риском нейроэндокринных опухолей, в основном так называемых «карциноидов» I типа. Эндоскопия включает взятие биопсии из слизистой оболочки антрального и оксинтического отделов в соответствии с Сиднейским протоколом, который строго требует взятие биоптатов в

двух отдельных контейнерах. Гистологический диагноз основывается на признаках гастрита, ограниченного телом и дном желудка с сопутствующей атрофией или без неё, и должен включать иммуногистохимическую оценку клеток ECL [14]. Последующее эндоскопическое наблюдение при АИГ обычно рекомендуется каждые 2–4 года.

OLGA или OLGIM являются соответствующими гистологическими системами стадирования для оценки степени тяжести атрофии. В то время как КМ является компонентом атрофии и, таким образом, также входит в систему стадирования OLGA, в стадировании OLGIM КМ является единственным параметром. Гистологическая оценка атрофии должна привести к окончательной оценке стадии гастрита (OLGA/OLGIM), которая последовательно ранжирует риск развития рака у конкретного пациента.

Гистологическое определение стадии должно быть дополнено этиологической информацией, такой как показатели, которые можно получить из гистологического фенотипа гастрита и из гистологического обнаружения инфекционного агента (*H. pylori*).

Для АИГ намного важнее провести правильную этиологическую диагностику гастрита, исключить присутствие *H. pylori* и правильно интерпретировать характер метапластических процессов. В сложных случаях помогает разобраться ИГХ исследования с антителами к *H. pylori* при наличии другой микрофлоры и к хромогранину А для обнаружения гиперплазии НЭК.

Мы считаем, что группы ХГ и АИГ имеют каждая свои достаточно чёткие морфологические критерии диагностики, которые при оценке биоптатов, взятых из тела и антрального отдела желудка, позволяют провести окончательный дифференциальный диагноз между этими вариантами хронических гастритов. Следует признать, что в случае АИГ оценка стадии по OLGA/OLGIM не является оптимальной и отражающей потребности в отборе пациентов, находящихся в зоне риска.

Литература/References

- 1 Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C., Sheu B.S., Sugano K., Cheng H.C., et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 2020;69:2093–2112. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322368>
- 2 Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
- 3 Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maasricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71:1724–1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
- 4 Miceli E., Vanoli A., Lenti M.V., Klersy C., Di Stefano M., Luinetti O., et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(11–12):1172–80. <https://doi.org/10.1111/apt.15540>

- 5 Rugge M., Savarino E., Sbaraglia M., Bricca L., Malfertheiner P. Gastritis: the clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis.* 2021;53(10):1237–46. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.007>
- 6 Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>
- 7 Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European Helicobacter and microbiota Study Group (EHMSG), European Society of pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–88. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
- 8 Rugge M., Correa P., Di Mario F., El-Omar E., Fiocca R., Geboes K., et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):650–658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>
- 9 Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Pennelli G., Nitti D., Farinati F. Operative link for gastritis assessment gastritis staging incorporates intestinal metaplasia subtyping. *Hum Pathol.* 2011;42(10):1539–1544. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.12.017>
- 10 Rugge M., Genta R.M., Fassan M., Valentini E., Coati I., Guzzinati S., et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1621–1628. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0353-8>
- 11 Isajevs S., Liepniece-Karele I., Janciauskas D., Moisejevs G., Putnins V., Funka K., et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch.* 2014;464(4):403–407. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1544-3>
- 12 Goldenring J.R. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *J Pathol.* 2018;245(2):132–137. <https://doi.org/10.1002/path.5066>
- 13 Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2018;21(4):579–587. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0812-3>
- 14 Нагорная Д.П., Саркисян С.Д., Васильева О.В., Ильичева К.А., Тертычный А.С. Оценка содержания нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке желудка у больных аутоиммунным гастритом. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2022;11(3):109–113. [Nagornaya D.P., Sarkisyan S.D., Vasil'eva O.V., Il'icheva K.A., Tertychny A.S. Assessment of the content of neuroendocrine cells in the gastric mucosa in patients with autoimmune gastritis. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2022;11(3):109–113. (In Russ). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-109-113>]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

**Пачуашвили Нано
Владимировна**

ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

E-mail: npachuashvili@bk.ru

ORCID 0000-0002-8136-0117

Вклад в статью 35 % – сбор и обработка материала, редактирование текста

**Нагорная Дарина
Павловна**

аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

E-mail: ndp.msk@ya.ru

ORCID 0000-0002-5907-6195

Вклад в статью 35 % – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных

**Тертычный Александр
Семенович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

E-mail: atertychny@yandex.ru

ORCID 0000-0001-5635-6100

Вклад в статью 30 % – анализ полученных данных, написание текста

Статья поступила 07.01.2023

Одобрена после рецензирования 10.02.2023

Принята в печать 14.02.2023

Received January, 7th 2023

Approved after reviewing February, 10th 2023

Accepted for publication February, 14th 2023

ФОРМУЛИРОВКА ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО, ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО, СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ДИАГНОЗОВ, ВЫБОР И КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10 ПЕРВОНАЧАЛЬНОЙ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ ПРИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДАХ, СВЯЗАННЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ОРГАНОВ

П.О. Свищева¹, А.А. Каниболоцкий^{1, 2}

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

²Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва

Резюме. Введение. При составлении заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагнозов, а также выборе и кодировании по МКБ-10 первоначальной причины смерти в случаях летальных исходов пациентов после трансплантации органов зачастую возникают трудности ввиду отсутствия унифицированных рекомендаций. **Материалы и методы.** Проанализированы 60 протоколов патологоанатомических вскрытий летальных исходов у пациентов после трансплантации органов в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» за 7 лет (с 2016 по 2022 гг.). **Результаты.** По результатам анализа, с учётом данных литературы, сформулированы рекомендации по формулировке заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагнозов, выбору и кодированию по МКБ-10 первоначальной причины смерти пациентов после трансплантации солидных органов. **Выводы.** Разработанные рекомендации по формулировке заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагнозов в случаях смерти пациентов после трансплантации солидных органов могут быть использованы в ежедневной практике врачей клинического профиля, патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

Ключевые слова: осложнения трансплантации, патология трансплантированных органов, формулировка диагноза, кодирование по МКБ-10 причин смерти, медицинское свидетельство о смерти.

Для цитирования: Свищева П.О., Каниболоцкий А.А. Формулировка заключительного клинического, патологоанатомического, судебно-медицинского диагнозов, выбор и кодирование по МКБ-10 первоначальной причины смерти при летальных исходах, связанных с патологией трансплантированных органов. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):15–26. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.MORPH.2>

FORMULATION OF THE FINAL CLINICAL, PATHOLOGICAL, FORENSIC DIAGNOSIS, SELECTION AND CODING ACCORDING TO ICD-10 OF THE ORIGINAL CAUSE OF DEATH IN LETHAL OUTCOMES ASSOCIATED WITH PATHOLOGY OF TRANSPLANTED ORGANS

P.O. Svishcheva¹, A.A. Kanibolotskiy^{1, 2}

¹Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

²Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

Abstract. Introduction. When compiling the final clinical, pathoanatomical and forensic diagnoses, as well as choosing and coding according to ICD-10 the initial cause of death in patients after organ transplantation, difficulties often arise due to the lack of unified recommendations. Materials and methods. We analyzed 60 protocols of post-mortem autopsies of lethal outcomes in patients after organ transplantation at the Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow for 7 years (from 2016 to 2022). Results. Based on the results of the analysis, taking into account the literature data, recommendations were formulated on the formulation of the final clinical, pathoanatomical and forensic diagnoses, selection and coding according to ICD-10 of the initial cause of death in patients after solid organ transplantation. Findings. The developed recommendations on the formulation of the final clinical, pathoanatomical and forensic diagnoses in cases of death of patients after solid organ transplantation can be used in the daily practice of clinical doctors, pathologists and forensic experts.



Key words: transplantation complications, pathology of transplanted organs, diagnosis formulation, ICD-10, coding of causes of death, medical certificate of death.

Cite as: Svishcheva P.O., Kanibolotskiy A.A. Formulation of the final clinical, pathological, forensic diagnosis, selection and coding according to icd-10 of the original cause of death in lethal outcomes associated with pathology of transplanted organs. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):15–26. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.MORPH.2>

Введение

Трансплантация органов (ТО) – оперативное вмешательство, применяемое при терминальных стадиях заболеваний органов, таких как лёгкие, сердце, почки, поджелудочная железа, печень. Данное вмешательство относится к высокотехнологичной медицинской помощи и требует ведения пациента не только в раннем послеоперационном периоде, но и в отдалённой перспективе.

При патологии трансплантированных органов, особенно при развитии летальных исходов, возникают трудности при формулировке заключительного клинического (ЗКД), патологоанатомического (ПАД), судебно-медицинского диагнозов (СМД). В современных методических рекомендациях и руководствах по формулировке диагнозов отсутствуют подробные сведения и примеры их составления, выбора и кодирования по МКБ-10 первоначальной причины смерти пациентов с трансплантированными органами для врачей клинических специальностей, патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов, что, по-видимому, обусловлено ограниченным числом учреждений, в которых проводятся операции по ТО. В ПАО ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» накоплен многолетний опыт работы с подобными нозологическими единицами.

Цель работы: предложить практические рекомендации по формулировке ЗКД, ПАД и СМД, выбору и кодированию по МКБ-10 первоначальной причины смерти при летальных исходах, связанных с патологией трансплантированных органов на основании опыта работы ПАО НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Материалы и методы

Проанализировано 60 летальных исходов в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского за 7 лет (с 2016 по 2022 гг.). Для анализа использовались протоколы патологоанатомических вскрытий умерших пациентов с трансплантированными органами (печень, сердце, поджелудочная железа, лёгкие, почки).

Обобщены представления о формулировке ЗКД, ПАД и СМД в случаях летальных исходов пациентов с патологией трансплантированных органов, с учётом литературных данных, сведений из методических рекомендаций и руководств по формулировке диагноза и кодированию по МКБ-10 причин смерти, отобраны примеры ЗКД, ПАД и СМД, а также медицинских свидетельств о смерти (МСС).

Результаты

Основная сложность в формулировке диагноза при патологии трансплантированных органов заключается в трудности определения основного заболевания ввиду удаления поражённого органа реципиента.

Следует отличать осложнения, возникшие вследствие основного заболевания, связанного с патологией органа реципиента, и возникшие как следствие наличия трансплантированного органа и проведённого оперативного вмешательства.

Подход к составлению диагнозов в подобных случаях впервые сформулировал академик А.В. Смольяников, руководитель ПАО НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 1953–1962 гг., который предложил термин «второе заболевание». «Вторые заболевания» – это такие патологические процессы, которые возникают вследствие, но после излечения от первоначального заболевания, и протекают по независимым от первого заболевания закономерностям. По мнению А.В. Смольяникова «вторые заболевания» должны занимать основное место в диагнозе, когда смерть наступила вследствие непосредственных и закономерных осложнений этого заболевания [1]. В МКБ-10 для кодирования случаев, связанных с патологией трансплантированных органов, выделен класс XIX «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин»; а также класс XX «Внешние причины заболеваемости и смертности».

Приведём примеры основных кодов МКБ-10, которые наиболее часто используются для шифрования причин летальных исходов в случаях патологии трансплантированных органов в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (табл. 1).

Таблица 1. XIX класс МКБ-10 «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин», блок Т80-Т88 «Осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках»

Table 1. XIX class of ICD-10 "Injury, poisoning and some other consequences of external causes", block T80-T88 "Complications of surgical and therapeutic interventions, not elsewhere classified"

Патологические процессы	Коды МКБ-10	Примечания, включая коды XIX класса
Отмирание и отторжение пересаженных органов и тканей		
Отторжение трансплантата костного мозга	T86.0	Включены: реакция «трансплантат против хозяина»
Отмирание и отторжение трансплантата почки	T86.1	–
Отмирание и отторжение трансплантата сердца	T86.2	Исключены осложнения, связанные: с искусственным сердечным устройством (Т82.5), с сердечно-лёгочным трансплантатом (Т86.3)
Отмирание и отторжение сердечно-лёгочного трансплантата	T86.3	–
Отмирание и отторжение трансплантата печени	T86.4	–
Отмирание и отторжение других пересаженных тканей	T86.8	Включены: отмирание и отторжение кости, кишки, лёгкого, поджелудочной железы, кожи (ауто-, аллотрансплантата)

Большое значение имеет определение сроков послеоперационного периода, являющихся унифицированными и необходимыми для оценки роли той или иной патологии, осложнений при формулировке диагноза и заполнении МСС. Согласно МКБ-10, к поздним послеоперационным осложнениям относят те, которые развились через 28 суток (4 недели) после оперативного вмешательства [2, 3]. Таким образом, осложнения, развившиеся после данного срока, могут рассматриваться как основное заболевание, что согласуется с теорией о «вторых заболеваниях» А.В. Смольяникова. Аналогичный принцип используют также и при формулировке ЗКД, ПАД и СМД в случаях смерти после кардиохирургических вмешательств [4].

С учётом нашего опыта, литературных данных, можно предложить следующие **принципы для унификации подхода к формулировке диагноза как клиницистом, так и морфологом:**

1) если смерть наступила в раннем послеоперационном периоде (до 28 суток) или в течение одной госпитализации (в ходе которой была выполнена ТО), то в рубрику «основное заболевание» следует относить те заболевания, по поводу которых выполнялась трансплантация, и указывать операцию по её проведению. При этом смертельными осложнениями могут быть как осложнения этого заболевания, так и трансплантации. В МСС в части 1, подпункте «Г» записывать проведённое оперативное вмешательство из раздела Y83-Y84 «Хирургические и другие медицинские процедуры как причина аномальной реакции или позднего осложнения у пациента без упоминания о случай-

ном нанесении ему вреда во время их выполнения» – Y83.X;

2) если смерть наступила в результате осложнений, связанных с декомпенсацией основного заболевания, а трансплантированный орган интактный, то в рубрику «основное заболевание» следует относить то заболевание, по поводу которого выполнялась трансплантация. Коды из раздела Y83-Y84 и блока Т80-Т88 не используются;

3) если данная госпитализация является повторной, с момента ТО прошло длительное время (более 28 суток), то основным заболеванием выбирается патология (дисфункция) трансплантата. Следует отметить, что в понятие «дисфункция трансплантата» вкладываются как биохимические отклонения (например, гиперазотемия, гипербилирубинемия), так и различные клинические проявления (асцит, желтуха, гепатомегалия). При гистологическом исследовании причиной дисфункции может быть ишемически-реперфузионное повреждение органа, острое/хроническое клеточное отторжение и иные патологические процессы в трансплантате, такие как тубуло-интерстициальный нефрит в трансплантате почки [5, 6]. В таких случаях при выборе кода Т86.X в МСС в качестве первоначальной причины смерти необходимо в части 1, подпункте «Г» указывать проведённое оперативное вмешательство из раздела Y83-Y84 «Хирургические и другие медицинские процедуры как причина аномальной реакции или позднего осложнения у пациента без упоминания о случайном нанесении ему вреда во время их выполнения» – Y83.X [2].

Для понимания того, к какой из данных групп отнести конкретный летальный исход, следует тщательно анализировать следующие данные истории болезни:

- давность выполнения трансплантации органа;
- влияние основного заболевания на течение послеоперационного периода;
- состояние трансплантированного органа;
- проведение иммуносупрессивной терапии.

Следует отметить, что все пациенты, находящиеся в листе ожидания (и те, которым уже ранее была выполнена трансплантация), имеют терминальные стадии органной недостаточности (почечной, печёночной и др.), что, безусловно, способно осложнять течение операции и послеоперационного периода.

К наиболее частым осложнениям *раннего послеоперационного периода* после ТО относят:

- Инфекционные осложнения. Развиваются чаще всего в течение первого месяца после ТО, варьируют в зависимости от отношения трансплантата к той или иной системе органов. Например, после трансплантации почки осложнения в основном связаны с инфекцией мочевыводящих путей (57,5 %), наличием инвазивных устройств (катетеров, стентов, дренажей), а также раневой инфекцией [7].

- Ишемически-реперфузионное повреждение. Данное осложнение возникает как следствие консервации органа и развития холодовой ишемии, реперфузии и тепловой ишемии при восстановлении кровотока. Степень выраженности проявления повреждения может быть различной и оценивается клинически по функции органа и соответствующим биохимическим показателям крови и/или при гистологическом исследовании интраоперационной биопсии [8]. В далее приведённых примерах патологоанатомических диагнозов данное осложнение возникло после трансплантации лёгких. Основным морфологическим проявлением явилось диффузное альвеолярное повреждение с образованием гиалиновых мембран [9].

- Осложнения, связанные с накладываемыми анастомозами. К данным осложнениям относят сосудистые (тромбоз, несостоятельность, стеноз, формирование псевдоаневризмы в зоне анастомоза), билиарные (стриктуры, холангит) [10]. При трансплантации почки также возможен ряд урологических осложнений, таких как обструктивная

уропатия, некроз мочеточника трансплантата, его стриктура (наиболее частое осложнение) [11].

- Острое клеточное отторжение – иммуноопосредованное повреждение трансплантата вследствие сенсибилизации Т-лимфоцитов к донорским антигенам с последующей их пролиферацией и активацией. Клинически данное осложнение не имеет специфических проявлений, требует дифференциальной диагностики с иной патологией, может протекать асимптомно [12]. Для определения степени острого клеточного отторжения используются классификации, разработанные для определённого трансплантируемого органа. Например, для оценки степени острого клеточного отторжения трансплантированного сердца используется классификация по ISHLT 2004 [13]. Следует отметить, что данное осложнение может развиваться и в позднем послеоперационном периоде и требует морфологического подтверждения [12].

К наиболее частым осложнениям *позднего послеоперационного периода* при ТО относят:

- Осложнения, связанные с проведением иммуносупрессивной терапии.

- Хроническое отторжение. В отдалённой перспективе является основной причиной летальных исходов у пациентов с трансплантацией лёгких и обуславливает более 30 % смертности в период 3–5 лет после операции. Морфологические изменения при данном осложнении принято обозначать термином «облитерирующий бронхиолит», который в трансплантате может быть выражен неравномерно, что требует забора большего количества материала при аутопсии для гистологической верификации диагноза [8, 14].

- Возврат (рецидив) основного заболевания. После трансплантации почки суммарный 10-летний риск потери трансплантата вследствие рецидива основного заболевания не превышает 10 %. Если исходное заболевание почек характеризуется высокой склонностью к рецидиву и, как следствие, ранней потере трансплантата, то данная нозология является абсолютным противопоказанием к ТО [5].

- Злокачественные опухоли de novo (без предшествующих предопухолевых изменений). По данным ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», частота злокачественных новообразова-

ний внепечёночной локализации de novo у пациентов после ортотопической трансплантации печени (ОТП) составляет 5,5 %, что примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции населения РФ. Среди злокачественных новообразований de novo доминируют посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания [15].

- Реакция «трансплантат против хозяина» (острая/хроническая). Данное осложнение является крайне редким после ТО, так как связано с наличием в донорском органе иммунокомпетентных лимфоцитов с дальнейшей их активацией и оказанием разрушительного воздействия на ткани реципиента. Среди солидных органов наибольшим количеством иммунокомпетентных клеток обладает печень, однако, данная реакция была диагностирована лишь у 1–2 % пациентов после ОТП. Клиническими проявлениями реакции «трансплантат против хозяина» чаще всего является крупнопapulёзная экзантема с первоначальным поражением кожи ладоней и стоп. Также отмечается поражение желудочно-кишечного тракта, анемия, тромбоцитопения [16].

Приведём примеры формулировки ПАД, а также кодирования по МКБ-10 первоначальных причин смерти в МСС при различной патологии трансплантированных органов.

А. Патология трансплантированной печени

Пример 1. Пациент К. скончался через двое суток после ОТП по поводу неалкогольной жировой болезни печени с исходом в цирроз.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: неалкогольная жировая болезнь печени с исходом в цирроз, по Child-Pugh C 10 баллов, MELD 11.

Операция: ортотопическая трансплантация печени (дата).

Осложнения: первично-нефункционирующий трансплантат. Полиорганная недостаточность: печёночная, почечная, сердечно-сосудистая недостаточность. Портальная гипертензия: гепатоспленомегалия, варикозное расширение вен пищевода, печёночная энцефалопатия. Портальная гастропатия. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение. Состояние после реанимационных мероприятий.

Сопутствующие заболевания: ...

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: неалкогольная жировая болезнь печени с исходом в микронодулярный монолобулярный цирроз, класс C (10 баллов) по шкале Чайлд-Пью, фаза декомпенсации. Операция: «Ортотопическая трансплантация печени» (дата). Протокол прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала (дата).

Осложнения: первично-нефункционирующий трансплантат печени (по клиническим данным). Острая печёночная недостаточность: желтушность кожных покровов; гипоальбуминемия (показатели), гипербилирубинемия (показатели), гиперферментемия (показатели). Синдром портальной гипертензии: асцит (объём), варикозное расширение вен пищевода, спленомегалия (масса селезенки).

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: ...

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты...

Медицинское свидетельство о смерти:

а. Острая печёночная недостаточность K72.0.

б. Отмирание и отторжение трансплантата печени T86.4.

в. Другой и неуточнённый цирроз печени K74.6.

г. Хирургическая операция с трансплантацией цельного органа Y83.0.

Пример 2. Пациент Б. скончался через двое суток после ОТП по поводу алкогольного цирроза печени. Смерть наступила в результате осложнений, связанных с основным заболеванием (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода), несмотря на выполнение трансплантации и отсутствие признаков дисфункции трансплантата.

Заключительный клинический диагноз

Основной диагноз: алкогольный цирроз печени, класс C (10 баллов) по Чайлд-Пью.

Осложнения основного заболевания: состоявшееся кровотечение из варикозно-расширенных вен 3 ст.; рецидив кровотечения из варикозно расширенных вен 3 ст. (дата) (эндоскопическое лигирование). Постлигатурные язвы нижней трети пищевода с признаками состоявшегося кровотечения. Портальная гипертензия: расширение воротной, селезёночный вен, гепатоспленомегалия, асцит 2 степени, варикозное расширение вен пи-

щевода 3 степени, портальная гастропатия. Дисфункция трансплантата печени.

Операция: ортотопическая трансплантация печени (дата).

Сопутствующие заболевания: ...

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: алкогольный цирроз печени (по клиническим данным), класс С (10 баллов) по Чайлд-Пью, фаза декомпенсации. Операция: Ортотопическая трансплантация печени (дата).

Осложнения: острая постгеморрагическая анемия, тяжёлая степень (показатели). Острое общее малокровие. Синдром портальной гипертензии: варикозное расширение вен пищевода с рецидивирующим кровотечением, асцит, спленомегалия (масса селезёнки).

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: ...

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты ...

Медицинское свидетельство о смерти:

а. Острая постгеморрагическая анемия D62.X.

б. Варикозное расширение вен пищевода с кровотечением I85.0.

в. Алкогольный цирроз печени K70.3.

г. –

Пример 3. Пациент Г., поступил в стационар повторно через 9 лет после ОТП по поводу первичного билиарного цирроза с клинической картиной дисфункции трансплантата печени для выполнения ретрансплантации.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: хроническое отторжение трансплантата печени.

Операция: ортотопическая трансплантация печени по поводу первичного билиарного цирроза (дата).

Осложнения основного заболевания: синдром полиорганной недостаточности. Анемия смешанного генеза, тяжёлой степени. Вторичная артериальная гипертензия III ст., 3 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4 ст. Нарушение ритма: пароксизмы фибрилляции предсердий. Энцефалопатия смешанной этиологии. Двусторонняя нижнедолевая внебольничная пневмония.

Сопутствующие заболевания: ...

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: хроническое отторжение трансплантата печени с формированием микронодулярного монолобулярного цирроза (протокол прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала, дата). Операция: ортотопическая трансплантация печени (дата) по поводу первичного билиарного цирроза печени. Операция: «Ортотопическая ретрансплантация печени» (дата).

Осложнения: прогрессирующая печёночная недостаточность (показатели). Хроническая постгеморрагическая анемия (показатели). Хроническое общее малокровие. Синдром портальной гипертензии: спленомегалия, асцит, варикозное расширение вен пищевода с кровотечением.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: ...

Сопутствующие заболевания: ...

Медицинское свидетельство о смерти:

а. Прогессирующая печёночная недостаточность K72.0.

б. Отмирание и отторжение трансплантата печени) T86.4.

в. –

г. Хирургическая операция с трансплантацией цельного органа Y83.0.

Б. Патология трансплантированного сердца

Пример 1. Пациент Ж., 40 лет. Повторное поступление в стационар через 4 года после ортотопической трансплантации сердца (ОТС) по поводу дилатационной кардиомиопатии в связи с дисфункцией трансплантата (острое клеточное отторжение).

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: дисфункция трансплантата сердца. Ортотопическая трансплантация сердца по поводу дилатационной кардиомиопатии (дата).

Осложнения: острая сердечно-сосудистая недостаточность. Отёк лёгких.

Реанимационные мероприятия (дата).

Сопутствующее заболевание: сахарный диабет 2 типа, стадия компенсации.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: острое клеточное отторжение трансплантата сердца... Операция: «Ортотопическая трансплантация сердца» (дата) по поводу дилатационной кардиомиопатии (протокол

прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала, дата).

Осложнения: острая сердечная (левожелудочковая) недостаточность. Острое общее венозное полнокровие. Выраженный отёк лёгких.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: ...

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты ...

Медицинское свидетельство о смерти:

а. Левожелудочковая недостаточность I50.1.

б. Отмирание и отторжение трансплантата сердца T86.2.

в. —

г. Хирургическая операция с трансплантацией цельного органа Y83.0.

Пример 2. Пациент Н., 54 лет, поступил в стационар для трансплантации сердца по поводу ишемической кардиомиопатии. Ранний послеоперационный период осложнился дисфункцией трансплантата (острое клеточное отторжение).

Заключительный клинический диагноз

Основной: ишемическая кардиомиопатия. Стенокардия напряжения 3-го функционального класса. Постинфарктный кардиосклероз (дата перенесённого инфаркта миокарда). Аортокоронарное шунтирование (дата). Имплантация постоянного электрокардиостимулятора (дата). Баллонная ангиопластика, стентирование правой коронарной артерии. Операция: ортотопическая трансплантация сердца (дата).

Фоновое: артериальная гипертензия 3 ст., 3 стадии, риск 4 (очень высокий).

Осложнения: полиорганная недостаточность (дыхательная, почечная, печёночная, сердечно-сосудистая). Отёк головного мозга. ДВС-синдром. Апластический синдром (панцитопения). Тромбоцитопеническая пурпура. Двусторонний гидроторакс. Дренирование правой плевральной полости (дата). Эрозивно-геморрагический трахеобронхит. Состояние после трахеостомии (дата). Сеансы постоянной вено-венозной гемодиализации.

Сопутствующие заболевания: ...

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: ишемическая кардиомиопатия: постинфарктный кардиосклероз (локализация, размеры рубца), эксцентрическая гипертрофия миокарда с дилатацией полостей

сердца (масса сердца..., толщина миокарда: левого желудочка..., межжелудочковой перегородки..., правого желудочка...). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (IV стадия, 3 степень, степень стеноза просветов огибающей и передней межжелудочковой ветвей левой коронарной артерии на 90 %). Операция: ортотопическая трансплантация сердца в условиях искусственного кровообращения (дата).

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь ...

Осложнения: острое клеточное отторжение трансплантата сердца... Острое общее венозное полнокровие. Метаболический ацидоз (показатели, дата). Отёк лёгких. Острая почечная недостаточность, некротический нефроз (показатели, дата). Острая печёночная недостаточность (показатели, дата). Эпизод клинической смерти (дата).

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: ...

Операции: рестернотомия, постановка экстракорпоральной системы оксигенации (дата). Рестернотомия, остановка кровотечения (дата).

Сопутствующие заболевания: ...

Медицинское свидетельство о смерти:

а. Левожелудочковая недостаточность I50.1.

б. Отмирание и отторжение трансплантата сердца T86.2.

в. Ишемическая кардиомиопатия I25.5.

г. Хирургическая операция с трансплантацией цельного органа Y83.0.

В. Патология трансплантированных почек и поджелудочной железы

Особую сложность представляют случаи трансплантации почки и/или поджелудочной железы, так как данные оперативные вмешательства преимущественно проводятся с оставлением собственных почек реципиента при отсутствии показаний к нефрэктомии [10] и, соответственно, оставлением поджелудочной железы. В нашей практике встречаются случаи, когда определение основного заболевания вызывает значительные трудности.

В описанном нами следующем примере была выполнена сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы.

Пример 1. Пациентка В., 37 лет, находилась в стационаре 52 койко-дня, была выполнена ортотопическая трансплантация почки и поджелудочной железы (ОТППЖ) по поводу сахарного диабета 1-го типа с развитием в раннем и позднем послеоперационном периоде дисфункции обоих трансплантатов с их последующим удалением – почки на 10 сутки, поджелудочной железы на 32 сутки.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: 1. Сахарный диабет 1 типа, тяжёлое течение. 2. Хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия (хроническая болезнь почек 5 ст. по NKF K/DOQI). Состояние после сочетанной аллогенной гетеротопической трансплантации почки и поджелудочной железы (дата). Нефротрансплантатэктомия (дата). Удаление панкреатодуоденального комплекса. Дуоденостомия, установление дуоденального стента (дата).

Осложнения основного заболевания: миграция дуоденального стента в тонкую кишку. Обтурационная тонкокишечная непроходимость. Диабетическая нефропатия. Диабетическая микроангиопатия. Диабетическая ретинопатия 3 ст. Диабетическая полинейропатия, сенсорно-моторная форма, автономная (кардиоваскулярная и гастроинтестинальная форма). Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко) слева, хроническая стадия. Нефрогенная анемия (показатели). Вторичная артериальная гипертензия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, вторичный гиперпаратиреоз. Острый лимфаденит лица, головы, шеи. Состояние после нижней трахеостомии. Мацерации и пролежни в проекции крестца, пяток и локтевых суставов. Полиорганный недостаток на фоне течения септического процесса: церебральная, острая дыхательная недостаточность, почечная недостаточность в терминальной стадии, явления холестаза. Терминальный отёк лёгких, головного мозга. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острая дыхательная недостаточность.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: сахарный диабет 1-го типа: гипергликемия (показатели), диабетическая нефропатия (хроническая болезнь почек, стадия – клинически); диабетическая микроангио-, полинейропатия, диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко). Выраженный фиброз поджелудочной железы. Операция: сочетанная аллогенная гете-

ротопическая трансплантация почки и панкреатодуоденального комплекса от...

Осложнения: прогрессирующая почечная недостаточность, терминальная стадия. Дисфункция нефротрансплантата (клинические данные). Операция: нефротрансплантатэктомия (дата). Несостоятельность швов дуоденального анастомоза. Дисфункция трансплантата панкреатодуоденального комплекса (клинические данные). Операции: ревизия послеоперационной раны. Удаление трансплантата панкреатодуоденального комплекса.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: ...

Сопутствующие заболевания: ...

Медицинское свидетельство о смерти:

а. Хроническая почечная недостаточность N18.0.

б. Отмирание и отторжение других пересаженных органов и тканей) T86.8.

в. Сахарный диабет 1-го типа с поражением почек E10.2.

г. Хирургическая операция с трансплантацией цельного органа U83.0.

В данном случае роль в танатогенезе играли как основное заболевание в стадии декомпенсации (с наличием почек и поджелудочной железы реципиента), так и осложнения, связанные с наличием ТО и развитием в позднем послеоперационном периоде их дисфункции.

Также приведём пример трансплантатэктомии, связанной с развитием системной воспалительной реакции, обусловленной назначением иммуносупрессивной терапии.

Пример 2. Пациентка Л., 25 лет, поступила с клинической картиной дисфункции почечного трансплантата. Трансплантация почки была выполнена за 2 месяца до настоящего поступления по поводу тубулоинтерстициального нефрита лекарственной этиологии. Послеоперационный период осложнился развитием панцитопении, системной воспалительной реакции на фоне приёма иммуносупрессивной терапии. В связи с бесперспективностью консервативного лечения была выполнена трансплантатэктомия на 28 сутки после поступления.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: острая дисфункция нефротрансплантата. Тубулоинтерстициальный нефрит. Хроническая болезнь почек 5 стадии.

Осложнение: аллогенная трансплантация почки от посмертного донора (дата). Отсроченная функция нефротрансплантата. Заместительная почечная терапия амбулаторным перитонеальным диализом с конверсией на программный гемодиализ. Длительная медикаментозная иммуносупрессия. Лейкопения. Нефрогенная анемия. Вторичная тромбоцитопения. Ревизия послеоперационной раны, трансплантатэктомия (дата). Острое нарушение мозгового кровообращения. Полиорганная недостаточность. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Реанимационные мероприятия.

Сопутствующие заболевания: диффузный токсический зоб 3 ст., тиреотоксикоз лёгкого течения. Миопия высокой степени обоих глаз.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: дисфункция трансплантата почки (апостематозный тубулоинтерстициальный нефрит, острый канальцевый некроз – гистологически). Длительная иммуносупрессивная терапия в послеоперационном периоде (препараты, дозировка). Операции: 1. Аллотрансплантация трупной почки (левой) справа (дата) по поводу тубулоинтерстициального нефрита лекарственной этиологии с исходом во вторично сморщенные почки (масса почек). 2. Нефротрансплантатэктомия (дата). Протокол прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала (дата).

Осложнения: инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка (тип 2). Острая сердечная (левожелудочковая) недостаточность. Острое общее венозное полнокровие. Отёк лёгких. Метаболические и электролитные нарушения: гипокалиемия (показатели), лактат-ацидоз (показатели). Вторичная панцитопения (показатели). Геморрагический синдром. Хроническая почечная недостаточность (показатели). Хроническая анемия смешанного генеза (показатели).

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: ...

Сеансы заместительной почечной терапии от ...

Сопутствующие заболевания: ...

Медицинское свидетельство о смерти:

1а. Левожелудочковая недостаточность I50.1.

б. Инфаркт миокарда I21.2.

в. Отмирание и отторжение трансплантата почки T86.1.

г. Хирургическая операция с трансплантацией цельного органа U83.0.

Примечание. Учитывая отсутствие обострения тубулоинтерстициального нефрита в почках реципиента, данная патология не сыграла значимую роль в танатогенезе, однако при наличии микроскопических признаков обострения нефрита, его следовало бы отнести в рубрику «сочетанное заболевание».

Г. Патология трансплантированных лёгких**Пример 1.** Пациентка Б., 30 лет, поступила в

связи с дисфункцией трансплантатов лёгких (хроническое отторжение) через 8 лет после выполнения трансплантации по поводу муковисцидоза. Была выполнена ретрансплантация лёгких. Смерть наступила через двое суток после операции при явлениях прогрессирующей лёгочно-сердечной недостаточности.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: 1. Рецидив ложной аневризмы восходящего отдела аорты. 2. Декомпрессивный рубцовый стеноз промежуточного бронха как следствие двухсторонней трансплантации лёгких (дата) по поводу муковисцидоза, смешанной лёгочно-кишечной флоры.

Осложнения основного заболевания: стерно-медиастинит, судорожный синдром. Гепатоспленомегалия. Хроническая панкреатическая недостаточность. Истощение. Нарушение толерантности к глюкозе. Острая язва желудка с признаками состоявшегося кровотечения (Forrest 2c). Аррозивное кровотечение из правых отделов сердца. Двусторонняя внутригоспитальная пневмония.

Сопутствующие заболевания: костно-пластическая трепанация в правой лобно-теменной области, удаление абсцесса правой лобной доли (дата). Хронический рефлюкс-эзофагит. Вазомоторный ринит. Синовит левого коленного сустава. Вторичный остеопороз.

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: хроническое отторжение трансплантатов лёгких (облитерирующий бронхиолит, хроническая обструктивная эмфизема – гистологически). Давняя операция: транс-

плантация лёгких по поводу муковисцидоза (дата).
Операция: ретрансплантация лёгких (дата).

Осложнения: прогрессирующая лёгочно-сердечная недостаточность (клинически). Острый инфаркт миокарда 2 типа. Хроническое общее венозное полнокровие.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: ...

Сопутствующие заболевания: ...

Медицинское свидетельство о смерти:

а. Другие уточнённые формы лёгочно-сердечной недостаточности I27.8.

б. Отмирание и отторжение других пересаженных органов и тканей T86.8.

в. —

г. Хирургическая операция с трансплантацией цельного органа Y83.0.

Пример 2. Пациент З., 40 лет, поступил для трансплантации лёгких по поводу бронхоэктатической болезни. Ранний послеоперационный период осложнился выраженным ишемически-реперфузионным повреждением обоих трансплантатов. Смерть наступила от лёгочно-сердечной недостаточности на третьи сутки после операции.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: идиопатический лёгочный фиброз.

Осложнение: хроническая дыхательная недостаточность 3 ст., гипоксемический тип. Лёгочная гипертензия, ассоциированная с гипоксемией. Нозокомиальная двусторонняя полисегментарная пневмония. Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Сопутствующие заболевания: варикозное расширение вен пищевода 2 ст. Хронический гайморит, хронический ринит. Глюкокортикостероидная розацеа. Поверхностный пангастрит. Мочекаменная болезнь.

Литература/References

- 1 Смольяников А.В., Автандилов Г.Г., Уранова Е.В. Принципы составления патологоанатомического диагноза; под ред. акад. А.В. Смольяникова; Центр. ин-т усовершенствования врачей. Москва: ЦОЛИУВ, 1977: 68 с. [Smolyannikov A.V., Avtandilov G.G., Uranova E.V. Principles of making a pathoanatomical diagnosis; ed. acad. A.V. Smolyannikov; Centr. inst. of doctors training. Moscow: COLIUV, 1977: 68 p. (In Russ)]
- 2 Клевно В.А., Зайратьянц О.В., Забозлаев Ф.Г. и др. Правила формулировки судебно-медицинского и патологоанатомического диагнозов, выбора и кодирования причин смерти по МКБ-10 : руководство для врачей; под ред. В.А. Клевно, О.В. Зайратьянца. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023: 656 с. [Klevno V.A., Zairatyants O.V., Zabozlaev F.G. and others. Rules for the

Патологоанатомический диагноз

Основное заболевание: бронхоэктазия лёгких: ограниченные, нагноившиеся, цилиндрические бронхоэктазы в VI–VIII сегментах правого и VI–X сегментах левого лёгкого, локальный хронический гнойный бронхит, очаговый перифокальный пневмосклероз, перифокальные ателектазы лёгкого. Операция: трансплантация лёгких двусторонняя (дата).

Осложнения: прогрессирующая лёгочно-сердечная недостаточность (показатели). Ишемически-реперфузионное повреждение трансплантатов лёгких тяжёлой степени (по клиническим данным, гистологические проявления). Острое общее венозное полнокровие.

Медицинское свидетельство о смерти:

а. Другие уточнённые формы лёгочно-сердечной недостаточности I27.8.

б. Отмирание и отторжение других пересаженных органов и тканей T86.8.

в. Бронхоэктатическая болезнь J47.X.

г. Хирургическая операция с трансплантацией цельного органа Y83.0.

Заключение

В ПАО НИИ СП им. Н.В. Склифосовского накоплен достаточный опыт по формулировке диагноза, выбору и кодированию первоначальной причины смерти в случаях летальных исходов при патологии трансплантированных органов. Представленные принципы формулировки диагноза, выбора и кодирования первоначальной причины смерти, а также примеры ПАД и МСС могут быть использованы в практической работе врачей клинических специальностей, патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов и помогут в сложных случаях сформулировать заключительный клинический диагноз, ПАД, СМД и правильно закодировать причины смерти при выдаче МСС.

- formulation of forensic and pathoanatomical diagnoses, selection and coding of causes of death according to ICD-10: a guide for physicians; ed. V.A. Klevno, O.V. Zayratyants. Moscow: GEOTAR-Media, 2023: 656 p. (In Russ)]
- 3 Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Официальное русское издание. В 3-х т. Женева: ВОЗ; 1995. [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision. Official Russian edition. In 3 volumes. Geneva: WHO; 1995. (In Russ)]
 - 4 Варясин В.В., Зайратьянц О.В., Ильинский И.М., Полянко Н.И., Шумаков Д.В., Евдокимова А.Г. Оформление диагнозов при кардиохирургических операциях в соответствии с требованиями Международной классификации болезней (МКБ-10). *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2008;7(6):375–379. [Varyasin V.V., Zayratyants O.V., Ilyinsky I.M., Polyanko N.I., Shumakov D.V., Evdokimova A.G. Registration of diagnoses for cardiac surgery in accordance with the requirements of the International Classification of Diseases (ICD-10). *Heart: a journal for practitioners*. 2008;7(6):375–379. (In Russ)]
 - 5 Российское трансплантологическое общество. «Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки». *Клинические рекомендации*. 2020:95. [Russian Transplant Society. "Kidney transplantation, presence of a transplanted kidney, death and rejection of a kidney transplant". *Clinical guidelines*. 2020:95. (In Russ)]
 - 6 Российское трансплантологическое общество. «Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени». *Клинические рекомендации*. 2020:95. [Russian Transplant Society. "Liver transplantation, the presence of a transplanted liver, liver transplant death and rejection". *Clinical guidelines*. 2020:95. (In Russ)]
 - 7 Хаджибаев Ф.А., Шарипова В.Х., Султанов П.К. Анализ осложнений после родственной трансплантации почки: опыт одного центра. *Трансплантология*. 2021;13(1):63–73. [Khadzhibayev F.A., Sharipova V.Kh., Sultanov P.K. Analysis of complications after related kidney transplantation: a single center experience. *Transplantology*. 2021;13(1):63–73. (In Russ)]
 - 8 Zhai Y., Petrowsky H., Hong, J. et al. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:79–89. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.225>
 - 9 Сустер С.С., Моран Ц.А. Интерпретация биопсий легкого; пер. с англ. под ред. А.Л. Черняева, М.В. Самсоновой. *Практическая медицина. Серия: интерпретация биопсий*. 2021:472. [Suster S.S., Moran C.A. Interpretation of lung biopsies; per. from English. ed. A.L. Chernyaeva, M.V. Samsonova. *Practical medicine. Series: interpretation of biopsies*. 2021:472. (In Russ)]
 - 10 Craig E.V., Heller M.T. Complications of liver transplant. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Jan;46(1):43–67. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02340-5>
 - 11 Сайдулаев Д.А., Милосердов И.А., Готье С.В. Профилактика и хирургические методы лечения урологических осложнений у реципиентов почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(3):166–173. [Saidulaev D.A., Miloserdov I.A., Gotye S.V. Prevention and surgical treatment of urological complications in kidney recipients. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2019;21(3):166–173. (In Russ)]
 - 12 Vasco M, Benincasa G, Fiorito C et al. Clinical epigenetics and acute/chronic rejection in solid organ transplantation: An update. *Transplantation Reviews (Orlando, Fla.)*. 2021 Apr;35(2):100609. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100609>
 - 13 Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J et. al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Nov;24(11):1710-20. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.03.019>
 - 14 Российское трансплантологическое общество. «Трансплантация легких, трансплантация комплекса сердце-легкие, наличие трансплантированного легкого, наличие трансплантированного комплекса сердце-легкие, отмирание и отторжение трансплантата легких, отмирание и отторжение сердечно-легочного трансплантата». *Клинические рекомендации*. 2020: 113 с. [Russian Transplant Society. "Lung transplantation, heart-lung complex transplantation, presence of a transplanted lung, presence of a transplanted heart-lung complex, dying and rejection of a lung transplant, dying and rejection of a heart-lung transplant. *Clinical Guidelines*. 2020: 113 с. (In Russ)]
 - 15 Герасимова О.А., Боровик В.В., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А. Злокачественные новообразования внепеченочной локализации после трансплантации печени: опыт одного трансплантационного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019;21(4):20–25. [Gerasimova O.A., Borovik V.V., Zherebtsov F.K., Granov D.A. Malignant neoplasms of extrahepatic localization after liver transplantation: experience of one transplant center. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(4):20-25. (In Russ)]
 - 16 Скворцова Ю.В., Олисов О.Д., Сюткин В.Е., Коновалов Д.М., Чжао А.В. Кожная форма реакции «трансплантат против хозяина» у пациентки через один год после ортотопической трансплантации печени: описание случая и обзор литературы. *Трансплантология*. 2010;(1):61-67. [Skvortsova Y.V., Olisov O.D., Syutkin V.E., Konovalov D.M., Zhao A.V. Cutaneous form of graft versus host reaction in a patient one year after orthotopic liver transplantation: case description and literature review. *Transplantology*. 2010;(1):61-67. (In Russ)]
 - 17 Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Ахметшин Р.Б., Олисов О.Д., Магомедов К.М., Казымов Б.И., Яремин Б.И., Хубутия М.Ш. Программа трансплантации печени в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского – этапы, достижения, перспективы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2020;(3):162–173. [Novruzbekov M.S., Gulyaev V.A., Lutsyk K.N., Akhmetshin R.B., Olisov O.D., Magomedov K.M., Kazymov B.I., Yaremin B.I., Khubutiya M.S. Liver transplantation program at N.V. Sklifosovsky research institute of emergency medicine: stages, achievements, and outlooks. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH*. 2020;(3):162–173.) (In Russ)]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Свищева Полина Олеговна Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия;
E-mail: polinaartamonova@yandex.ru
ORCID 0000-0002-3799-7698
Вклад в статью 50 % – анализ данных литературы, обобщение клинико-анатомических данных

Каниболоцкий Александр Алексеевич кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии и гистохимии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; заведующий организационно-методическим отделом по патологической анатомии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия
E-mail: dr.kaa@mail.ru
ORCID 0000-0001-6123-8387
Вклад в статью 50 % – постановка задач, определение концепции исследования, подведение итогов

Статья поступила 23.01.2023

Одобрена после рецензирования 24.02.2023

Принята в печать 26.02.2023

Received January, 23rd 2023

Approved after reviewing February, 24th 2023

Accepted for publication February, 26th 2023

NEW APPROACH TO PATHOGENESIS AND TREATMENT OF TROPHYCAL ULCERS

Arzu M. Musayeva

Center for Integrative Medical Scientific Research of the International Academy of Sciences

Abstract. Introduction. Trophic ulcers are one of the most common medical ailments worldwide. Treatment of patients with trophic ulcers is difficult not only because they often recur, but also because they are difficult to treat. **Purpose.** Study the clinical features and present our own results of combined methods of treatment of trophic ulcers of venous etiology. **Materials and methods.** The study involved 100 patients with trophic ulcers of the lower extremities of venous, diabetic and atherosclerotic etiology, who had a history and were treated for varicose veins of the lower extremities and post-thrombotic disease. Examination of patients included questionnaires, clarification of complaints, anamnesis data, causes of development, examination and ultrasound diagnostics (duplex examination). The examination of the ulcer included determining the location, size, appearance, base of the wound, the level of exudation and assessment of the condition of the skin around the defect. **Results.** The etiological factors in the development of trophic ulcers were: varicose disease with chronic venous insufficiency – 25 patients, post-thrombotic disease – 55 patients. All patients underwent only conservative treatment of trophic venous ulcers with the appointment of a placenta compositum. After the treatment of a group of patients, out of 100 patients with venous trophic ulcers, 89% were cured within 4 months, 8% were cured within 2 years, and in 3 % ulcers did not heal for more than two years. The average duration of the course of ulcers was 12 months. The average size of trophic ulcers based on the results of the analysis was 8 cm². Complete healing of venous ulcers was most often observed in the age group 61–73 years in 30% patients. **Conclusion** The use of the compositum placenta contributed to the acceleration of wound healing, which made it possible to obtain more effective results.

Key words: trophic ulcers, varicose veins with chronic venous deficiency, postthrombotic disease, compositum placenta.

Cite as: Musayeva Arzu M. New approach to pathogenesis and treatment of trophical ulcers. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):27–36. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.MORPH.3>

НОВЫЙ ПОДХОД К ПАТОГЕНЕЗУ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ

А.М. Мусаева

Центр интегративных медицинских научных исследований Международной Академии Наук

Резюме. Введение. Трофические язвы являются одним из наиболее распространенных медицинских заболеваний во всем мире. Лечение пациентов с трофическими язвами затруднено не только потому, что они часто рецидивируют, но и потому, что их трудно лечить. **Цель:** изучить клинические особенности и представить собственные результаты комбинированных методов лечения трофических язв венозной этиологии. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 100 пациентов с трофическими язвами нижних конечностей венозной, диабетической и атеросклеротической этиологии, которые имели в анамнезе и проходили лечение по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей и посттромботической болезни. Обследование пациентов включало анкетирование, уточнение жалоб, данных анамнеза, причин развития, осмотр и ультразвуковую диагностику (дуплексное обследование). Обследование язвы включало определение местоположения, размера, внешнего вида, основания раны, уровня экссудации и оценку состояния кожи вокруг дефекта. **Результаты.** Этиологическими факторами развития трофических язв были: варикозная болезнь с хронической венозной недостаточностью – 25 пациентов, посттромботическая болезнь – 55 пациентов. Всем пациентам проводилось только консервативное лечение трофических венозных язв с назначением композитума плаценты. После лечения группы из 100 пациентов с венозными трофическими язвами, 89 % были излечены в течение 4 месяцев, 8 % были излечены в течение 2 лет, а у 3 % язвы не заживали более двух лет. Средняя продолжительность течения язв составила 12 месяцев. Средний размер трофических язв по результатам анализа составил 8 см². Полное заживление венозных язв чаще всего наблюдалось в возрастной группе 61–73 года – у 30 % пациентов. **Заключение.** Применение плаценты композитум способствовало ускорению заживления ран, что позволило получить более эффективные результаты.

Ключевые слова: трофические язвы, варикозная болезнь с хронической венозной недостаточностью, посттромботическая болезнь, композитум плаценты

Для цитирования: Мусаева А.М. Новый подход к патогенезу и лечению трофических язв. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):27–36. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.MORPH.3>



Trophic ulcers of venous etiology are defects in the skin and underlying tissues due to impaired venous circulation [1]. Trophic ulcers are one of the most common medical ailments worldwide, affecting about 1-2% of the working adult population in the world and about 5% of the elderly, and also leads to temporary or complete disability and disability [2]. Trophic venous ulcers have been known for a long time and are often encountered in clinical practice. They account for 80% of all leg ulcers [3].

Trophic ulcers belong to the highest clinical class of venous diseases according to the CEAP-C6 classification. The cause of a leg ulcer can usually only be determined based on the history and physical examination. The main causes of ulcer development are varicose veins with chronic venous insufficiency and late effects of deep vein thrombosis (post-thrombotic or post-phlebotic syndrome) [4].

Despite the rapid development of modern scientific technologies and the accumulated centuries-old experience in solving many interdisciplinary problems, the issues of prevention and effective treatment of trophic ulcers remain relevant.

This is largely due to the current trend towards an increase in the number and increase in the prevalence of the so-called diseases of civilization, despite the numerous and promising scientific discoveries and achievements in the field of nanotechnology, robotics, genetic engineering, etc.

Trophic ulcers in the lower extremities are the result of various diseases that disrupt local hemodynamics of the arterial (chronic arterial insufficiency with obliterating diseases of the arteries), venous (post-thrombophlebotic syndrome, varicose veins), lymphatic systems, as well as developing against the background of diabetic micro-, macroangiopathy and neuropathy, including the microcirculatory level of the lesion.

Due to the development, the following types of trophic ulcers were distinguished:

- Non-healing venous trophic ulcers with varicose veins. In two out of three cases, trophic leg ulcers are caused by venous etiology.
- Arterial ulcers can form due to damage to the artery by atherosclerotic plaques.
- A trophic ulcer in diabetes appears due to a violation of metabolic processes in tissues.
- Ulcers, as a complication of systemic diseases – collagenosis, inflammation of the walls of blood vessels.

- Congestive ulcers may appear due to congestive processes caused by cardiac pathology.

- Pyogenic purulent ulcers.
- Ulcers due to skin cancers.
- Due to burns, including radioactive ones.
- Ulcers after frostbite with tissue necrosis.
- There is another classification of this skin pathology - according to the depth of tissue damage:

- The surface layers of the skin are damaged, small sores appear.

- All layers of the skin and subcutaneous tissue are involved in pathological processes.

- Severe deep tissue damage is diagnosed.

There is another classification of uncomplicated trophic ulcers (according to V. Ya. Vasyutkov. It determines the clinical stage of damage:

1. Damage on dry, thinned skin. Change in the color of the skin of the surrounding tissues, swelling.
2. The wound deepens. All layers of the skin are involved in the pathological process. It becomes blue-violet in color with a weeping hearth in the center.
3. The bottom of the ulcer thickens. There is swelling and soreness of the surrounding tissues.
4. Growth of the wound. All new tissues are involved in the process. The edges of the ulcer may bleed.
5. The wound is cleaned. Healing is observed.
6. The ulcer has healed. Scar formation.

The initial stage of the disease is manifested by alarming symptoms long before the appearance of direct wounds on the legs.

- First, blue or burgundy spots appear on the skin. This is due to areas of accumulation of red blood cells in the stage of decay.

- At the next stage, the skin on the leg becomes much paler than the rest of the skin, this is due to a violation of blood circulation.

- The skin over whitish spots becomes thin, itching and pain appear.

- Even a slight mechanical impact can cause a wound. The injury does not heal when treated with antiseptics, healing ointments.

- Common location of trophic ulcers - feet, lower leg. At the site of the ulcer, necrotic processes develop. The depth and scale of damage increases.

- The wound becomes a favorable place for infection to penetrate into the tissues and bloodstream. Possible suppuration.

It is important to understand that a trophic ulcer is not an independent disease, but the result of a serious pathology that developed long before the appearance of non-healing wounds. Accordingly, successful treatment of a venous trophic ulcer is possible only with the normalization of the general condition, with parallel treatment of the underlying disease. And complex therapy should be carried out exclusively under the supervision of a doctor. The triggering factor for the occurrence of trophic ulcers are congenital and acquired diseases and injuries that cause the development of various pathological processes in the tissue (ischemia, hypoxia), microcirculatory (microthrombosis and sludge of blood cells, protein extravasation into the perivascular space with the accumulation of fibrin in the tissues) and cellular (activation of leukocytes with the release of lysosomal enzymes) levels.

Additionally, there are local and systemic shifts that form the syndrome of blood hyperviscosity. The final pathophysiological outcome of the development of trophic ulcers is severe wound sepsis and multiple organ failure syndrome.

Chronic venous insufficiency causes the occurrence of 70–90 % of trophic leg ulcers, which are observed in 1–2 % of the working population, and in the retirement age group their frequency reaches 34 % [5, 6].

Obliterating atherosclerosis is the cause of trophic ulcers of the lower extremities in 8 % of cases. Diabetic micro-, macroangiopathy and distal neuropathy cause the formation of trophic ulcers in 3 % of cases. Since the pathology of the venous system plays the most significant role in the formation of trophic ulcers of the lower extremities, the etiopathogenetic mechanisms of its development should be considered in more detail.

When studying the pathogenesis of varicose veins, trophic ulcers, it is necessary to take into account their versatility and complexity. According to modern concepts, under the influence of a number of risk factors (burdened heredity, female gender, age, etc.), conditions are formed for the development of venous hypertension, dilatation of the veins, followed by the occurrence of valvular disorders and backflow of blood. For CVI, as for any chronic pathology, the formation of the so-called vicious circle with the participation of all of the above factors and mechanisms, to which inflammatory changes are attached, is characteristic.

Valvular insufficiency of various parts of the venous bed of the lower extremities leads to the appearance of pathological retrograde blood flow, which is the main factor in damage to the microvasculature. In the presence of various risk factors and under the influence of gravity in the venous knee of the capillary, pressure increases, reducing the arteriovenular gradient necessary for normal perfusion of the microvasculature. As a result, first periodic, and then permanent tissue hypoxia occurs.

A change in body position and an uneven load on various parts of the venous bed of the lower extremities triggers another little-studied mechanism, called mechanotransduction, or shear forces. So, under the influence of pressure constantly changing in strength and direction, a gradual loosening of the connective tissue frame of the venule wall occurs. At the same time, disruption of the normal intercellular relationships of the venous capillary endothelium leads to the activation of genes encoding the synthesis of various adhesion molecules.

The flow of blood through the venous section of the microvasculature also undergoes certain changes. In patients with venous hypertension, the so-called "rolling of leukocytes" is observed – they roll over the endothelium with already activated adhesion receptors [7].

Leukocyte aggression towards the venous wall is considered to be the pivotal mechanism around which a vicious circle of disease pathogenesis is formed [8]. Subsequently, the processes of dysfunction and dysregulation of the endothelium, damage to the structure of the venous wall by metabolic products of activated leukocytes, hypertrophy of the venous wall as a result of phenotypic modulation of smooth muscle cells become the main links in the pathogenesis of varicose veins.

It should be noted that before the appearance of trophic ulcers as a late stage of varicose veins, many patients have various forms of systemic pathology of arterial vessels: coronary heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities, etc. The course of these diseases, in turn, can also be complicated by the formation of ulcers in the lower extremities, but already due to violations of arterial blood flow. Microcirculation disorders lead to pain syndrome and trophic disorders with the development of necrotic lesions of soft tissues.

Thus, a rather urgent question is on the agenda: how should the tactics of managing such patients be differentiated depending on the predominance of lesions of the venous or arterial vascular bed.

Chronic venous leg ulcers also represent a significant economic burden and the cost of treating them is a significant part of the health care budget. This disease affects almost all aspects of everyday life: sleep is often disturbed, mobility and ability to work are limited. Proper diagnosis is important to avoid inappropriate treatment that can slow wound healing, cause it to worsen, or harm the patient.

Treatment of patients with trophic ulcers is difficult not only because they often recur, but also because they are difficult to treat. To date, several treatments and protocols have been reported, all of them mainly focused on the outpatient treatment of venous ulcers [9].

There are various methods of treatment, such as elastic compression, local treatment, pharmacological drugs and surgical treatment.

The purpose of the study is to study the clinical features and present our own results of combined methods of treatment of trophic ulcers of venous etiology.

Materials and methods

The study involved 100 patients with trophic ulcers of the lower extremities of venous, diabetic and atherosclerotic etiology, who had a history and were treated for varicose veins of the lower extremities and post-thrombotic disease for the period from 2017 to 2022. The criterion for inclusion in this study was the presence of trophic ulcers of venous etiology for more than three months.

Exclusion criteria: damage to peripheral arteries, patients after surgical treatment of varicose veins, endovascular laser obliteration, sclerotherapy, trophic ulcers of non-venous etiology. If the above pathologies were detected in patients, they were excluded from the study.

Examination of patients included questionnaires, clarification of complaints, anamnesis data, causes of development, examination and ultrasound diagnostics (duplex examination) in all 100 patients.

Examination of the ulcer should include location, size, appearance, base of the wound, level of exudation, and evaluation of the skin around the defect.

Surrounding areas should be examined for pain, edema, erythema, temperature, induration, discoloration, maceration, dryness, scarring from previous wounds, gangrenous lesions of the fingers, capillary refill, and varicose veins. It is important to remember that venous and arterial diseases can coexist in the same patient. Venous ulcers are significantly different from arterial ulcers.

Duplex scanning is a non-invasive method of choice in venous pathology, which provides valuable information regarding venous blood flow, thrombotic obstruction, patency and reflux, and the effect of muscle contraction. It was performed in all 100 patients.

Results

The ratio of men and women was as follows: men – 60 (60 %), women – 40 (40 %).

The average age of the examined patients was 75 years (fig. 1).

The main complaints of the patients were: the presence of an ulcer, itching, swelling of varying intensity, an unpleasant odor without discharge (fig. 2).

According to the history of patients, the etiological factors in the development of trophic ulcers were: varicose disease with chronic venous insufficiency – 25 patients, post-thrombotic disease – 55 patients.

To assess the effectiveness of the treatment, the wound area was measured before treatment during treatment and at the end of treatment (fig. 3). Such measurements must be accurate and reliable, and it is desirable to conduct them by non-contact methods to avoid cross-contamination.

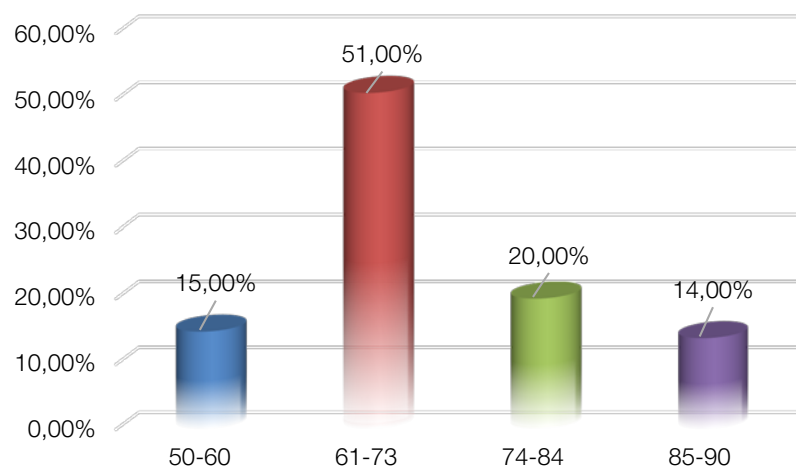
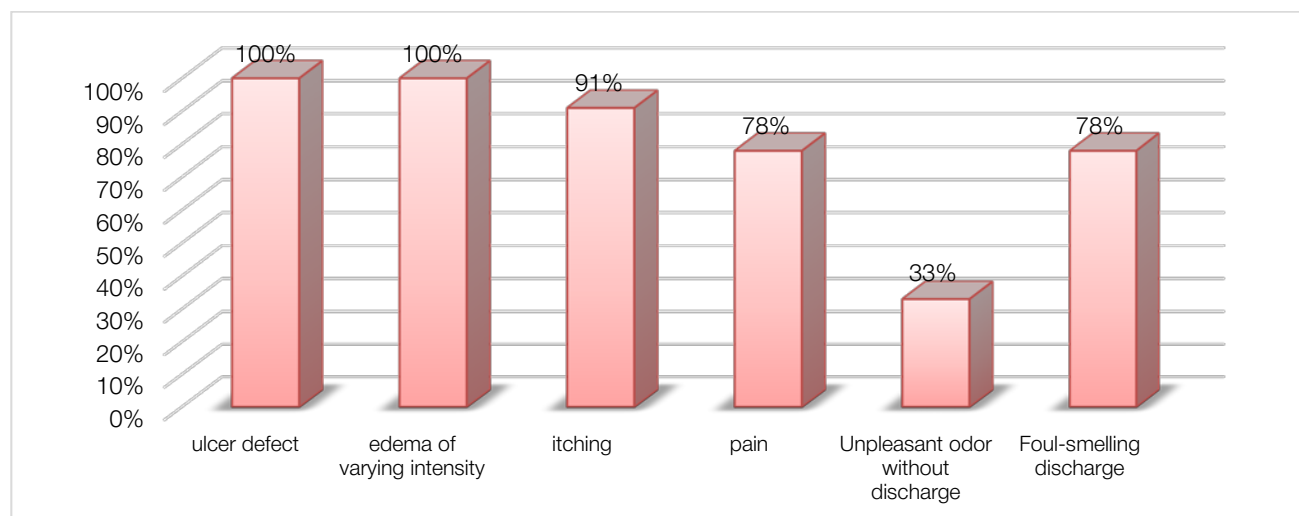
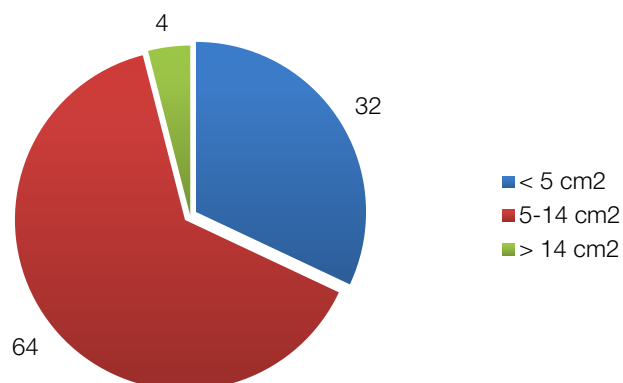
Based on the data obtained, the following localization of trophic venous ulcers on the lower extremities in relation to the anatomical regions was revealed.

45 % of patients had bilateral leg ulcers, 33 % had ulcers only on the left limb, and 22 % had ulcers only on the right.

All patients underwent only conservative treatment of trophic venous ulcers with the appointment of a placebo composition. Below we provide detailed information about the composition and use of this drug.

Release form: solution for injection – 5 ampoules of 2.2 ml.

Registration certificate No. UA/2465/01/01 dated 12/24/2004.

**Figure 1.** Distribution of patients (n = 100) by age groups**Рисунок 1.** Распределение пациентов (n = 100) по возрастным группам**Figure 2.** Main symptoms**Рисунок 2.** Основные симптомы**Figure 3.** Area of ulcers**Рисунок 3.** Площадь язв

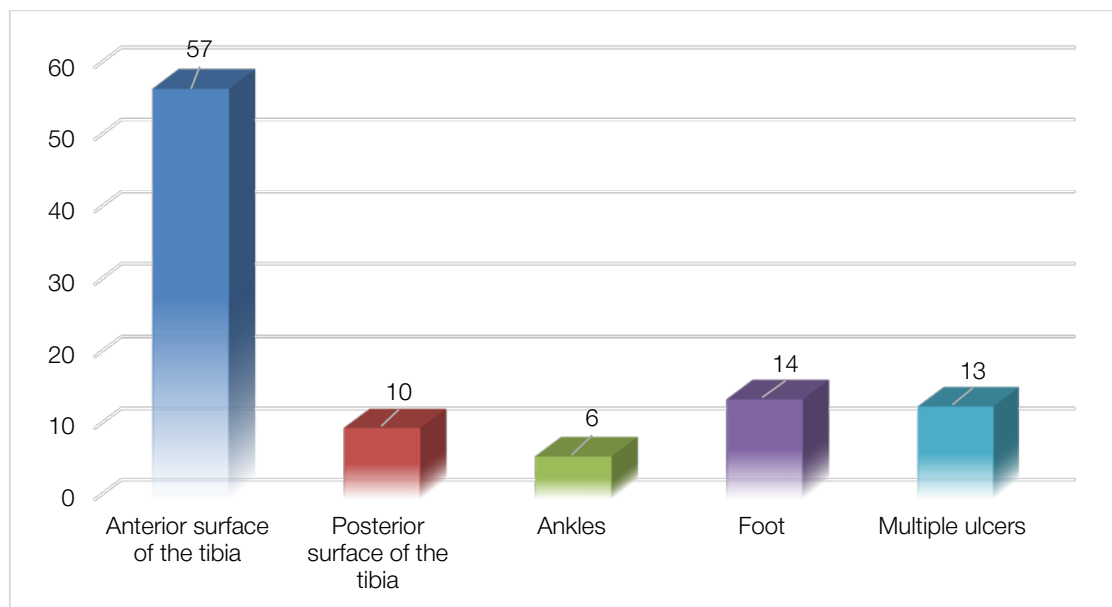


Figure 4. Localization of trophic ulcers in relation to the anatomical regions

Рисунок 4. Локализация трофических язв по отношению к анатомическим областям

Composition: 2.2 ml injection solution contains: Placenta suis D6, Embryo suis D8, Vena suis D8, Arteria suis D10, Funiculus umbilicalis suis D10, Hypophysis suis D10, Secale cornutum D4, Acidum sarcolacticum D4, Nicotiana tabacum D10, Strophanthus gratus D6, Aesculus hippocastanum D4, Melilotus officinalis D6, Cuprum sulfuricum D6, Natrium pyruvicum D8, Barium carbonicum D13, Plumbum jodatum D18, Vipera berus D10, Solanum nigrum D6 – 22 µl each. Excipients: isotonic (0.9 %) sodium chloride solution q.s.

Indications:

- Violations of peripheral blood circulation and microcirculation in case of:

- atherosclerosis, diabetes mellitus, obliterating endarteritis, trophic ulcers, bedsores, residual effects of stroke, corneal clouding, degenerative and vascular diseases of the inner ear and fundus, elephantiasis, varicose veins, hypogalactia

- Fetoplacental insufficiency

- Alopecia

Contraindications: individual sensitivity to the components of the drug.

Side effects: not identified.

Single dose: adults: usually 1 ampoule.

The drug is administered subcutaneously, intravenously, intramuscularly, including segmentally, at acupuncture points, by mesotherapy, if necessary – intra-

venously 1–2 times a week; in acute cases – 1 ampoule daily, for 2–3 days, or every other day No. 3–5.

If parenteral administration is not possible, the drug can be taken orally (in the form of "drinking ampoules"): shake a single dose into the mouth or dissolve in 50 ml of water and drink throughout the day.

Usually the course of treatment lasts 3–6 weeks.

Interaction with other drugs: no features.

Special instructions:

With hyperthyroidism, thyrotoxicosis, due to the content of the Plumbum jodatum D18 component containing iodine in the preparation, an increase in the functional activity of the thyroid gland is possible. Therefore, such patients are recommended to carry out constant medical supervision and in case of increased symptoms of thyrotoxicosis, it is necessary to reduce the dose of the drug and increase the intervals between its doses or temporarily stop taking the drug.

Pharmacological properties: the composition of the drug Placenta compositum includes 18 natural potentiated components:

suis organ:

Placenta suis D6

(from placenta) Peripheral circulatory disorders, bedsores, painful skin cracks, eczema, ulcers. Cramps of the calf muscles. Scleroderma.

Embryo suis D8

(from embryo) Arteriosclerosis, muscular dystrophy.

Means for therapy of cellular phases (according to the table of homotoxicosis).

Vena suis D8

(from the vein wall) Circulatory disorders, venous congestion, leg ulcers, varicose veins. Intermittent lameness. Periarteritis. Cramps of the calf muscles.

Arteria suis D10

(from artery wall) Circulatory disorders. Gangrene of the extremities, including diabetes mellitus. Cramps of the calf muscles. Periarteritis. Intermittent lameness.

Funiculus umbilicalis suis D10

(from umbilical cord tissue) Any chronic diseases and connective tissue damage. Arteriosclerosis. Vascular diseases. Blood supply disorders. Vegetative dystonia.

Autoaggressive diseases. collagenoses. Otosclerosis. Elephantiasis.

Hypophysis suis D10

(from pituitary tissue) Violations of the functions of the pituitary and endocrine glands. Violations of the functions of enzymes. Vertigo. Violation of the functions of the connective tissue biocatalysts:

Acidum sarcolacticum D4 (dextrorotatory isomer of lactic acid) Disorders of cellular nutrition. Diabetes. Muscle pain.

Natrium pyruvicum D8

(sodium salt of pyruvic acid) Violations of the central and peripheral circulation. Gangrene, ulcers of the leg. Peripheral circulatory disorders in diabetes mellitus (diabetic gangrene).

Frostbite. vascular collapse. Angina. Migraine.

vegetable:

Secale cornutum D4

(Ergot is a fungus that parasitizes on ears of rye) Disturbances in the blood supply to tissues in diseases of peripheral arteries. Feeling of numbness of the limbs, crawling. Flabby, pale, cold skin, pinpoint hemorrhages on the skin. Gangrene. Varicose ulcers. Vegetative regulation disorders. Violations of mental and intellectual functions (difficulty thinking and speech, forgetfulness, distortion of perception, agitation). Flushing to the head, dizziness, tinnitus, hearing loss.

Nicotiana tabacum D10

(Tobacco – dry leaves) Collapse with cold sweat, pallor and coldness of extremities. Angina. Migraine.

Strophanthus gratus D6

(Strophanthus attractive – mature seeds) Cardiac decompensation.

Tachycardia.

Aesculus hippocastanum D4

(Horse chestnut – fresh mature seeds, peeled) Venous stasis, hemorrhoids, varicose veins, paresthesia.

Headaches in the frontal and occipital parts with dizziness, flashing "flies" before the eyes.

Melilotus officinalis D6

(Clover melilot – fresh leaves and flowers) Headaches with reddening of the face, feeling of pressure over the eye sockets, cold extremities. Congestion of blood to various organs. Renal hypertension. Stagnation in the female genital organs. Nervous and physical exhaustion.

Solanum nigrum D6

(Black nightshade – all fresh flowering plant) Irritations of the brain and meninges.

Increased nervous excitability. Convulsions, disorientation.

mineral:

Cuprum sulfuricum D6

(copper sulfate) Muscle cramps that begin in the fingers and toes and spread throughout the body. Arteriosclerosis.

Barium carbonicum D13

(barium carbonate) High blood pressure. Arteriosclerosis. Physical weakness, loss of strength, feeling of fatigue and numbness in the limbs. Itching of the leg. Noise, ringing in the ears.

Plumbum iodatum D18

(lead iodide) General calcification of vessels, high blood pressure.

Progressive muscular atrophy. Weak paresis of any origin.

animals:

Vipera berus D10

(Poison of the common viper) Weakness of cardiovascular activity. Fainting.

Feeling of heaviness in the legs. Leg ulcers.

The combination of extracts from various organs and biological agents has a stimulating effect in case of violations of the peripheral blood supply, incl. blood supply to the brain and heart.

In general, the drug Placenta compositum has a complex effect:

- improves peripheral circulation and microcirculation (venotonic, vasodilating, antispastic)
- trophic (in all tissues and the pituitary gland, provides hormonal regulation of the body)

Additionally, the drug provides:

- analgesic,
- detoxification effect.

In addition to the main indications, Placenta compositum is prescribed as part of complex therapy for: gangrenous ulcers, neurocirculatory dystonia, nodular erythema, embolism, residual effects after encephalitis, constantly cold extremities, dysmenorrhea, endometritis, nephrosis, migraine, neuralgia, mastodynia, myalgia with rheumatism, syndrome Cushing disease and other diseases that occur with impaired peripheral circulation.

Endovasal laser obliteration, sclerotherapy, and other methods for eliminating venous reflux were not used.

Discussion

Methods of treatment of trophic ulcers of venous etiology consisted of complex treatment. It included: the correct position of the leg, local treatment – the treatment of an ulcer and the imposition of a compression bandage or knitwear using wound coverings.

Each patient underwent obligatory treatment of the ulcer in the area of the defect by removing fibrin and necrotic tissue in order to ensure the formation of granulation tissue, adequate epithelialization and reduce the likelihood of infection. The jet was washed with sterile saline warmed up to 37 °C. At the next stage, wet dressings based on Ca²⁺ alginate obtained from Suprasorb A brown seaweed (Lohmann, Austria) were used, guided by the principle of wound management of trophic ulcers in a humid environment. Alginate dressings are designed to form a soft gel upon contact with wound exudate.

On contact with exudate, this dressing forms a gel that promotes rehydration of ulcers with moderate to severe drainage, promoting autolytic clearance. The calcium ions present in the dressings help control bleeding by promoting blood clotting. Currently, there are no data indicating any differences in the timing of wound healing between alginate and hydrocolloid dressings [10–12].

The next step in treatment was compression therapy, which is still considered the primary treatment for venous ulcers, and its ability to heal venous ulcers is unequivocally supported by many studies, such as the Cochrane Review, which provides evidence that venous ulcers heal faster with compression than without its use [13]. Compression, due to the frictional force between the knee socks together they

provided even more pressure than the knee socks of the 3rd degree of compression.

After the treatment of a group of patients, out of 100 patients with venous trophic ulcers, 89 (89 %) were cured within 4 months, 8 (8 %) were cured within 2 years, and in 3 (3 %) ulcers did not heal for more than two years.

The average duration of the course of ulcers was 12 months. The average size of trophic ulcers based on the results of the analysis was 8 cm².

Complete healing of venous ulcers was most often observed in the age group 61–73 years in 30 (30 %) patients.

Trophic ulcers are the most common of all lesions on the legs, with a high morbidity and have a negative impact on quality of life. Their treatment remains an urgent medical and social problem. In most cases, chronic venous ulcers of the lower extremities are formed due to post-thrombophlebitic syndrome. And in the vast majority of patients, they are localized on both lower extremities.

Comprehensive treatment is very important for the successful outcome of treatment, as a result of its use in the vast majority of patients, trophic ulcers completely heal within four months. A prerequisite for the management of trophic ulcers is the use of a compositum placenta, wound debridement, and exudate control using wet dressings based on Ca²⁺ alginate.

The main and basic principles of treatment are to improve blood circulation and improve venous return, for this purpose, compression therapy is used, which reduces venous hypertension, while increasing the healing rate of venous ulcers in most patients.

Such treatment is effective and is the basis of therapy for this pathology.

Speaking about the treatment of patients with trophic ulcers, it should be remembered that the main efforts of doctors should be aimed at the speedy healing of the ulcer, preventing the progression of the process and the development of complications, and, ultimately, the maximum possible improvement in the quality of life of patients.

Patients with trophic ulcers of the lower leg, combined with hemodynamically significant damage to the arteries, undergo complex conservative treatment (correction of microcirculatory disorders, relief of infection, careful use of elastic compression), based

on the results of which the issue of surgical intervention is decided.

Currently, in preoperative preparation and post-operative rehabilitation, as well as as an independent type of treatment, more and more importance is attached to methods of conservative therapy that have a positive effect on microcirculatory processes in tissues, since its effectiveness is largely degree depends on the patient's quality of life and further prognosis of his disease [14–16].

Despite the long existence of the problem of trophic lesions of the lower extremities, there are no specific treatment regimens for the combined genesis of ulcers. There are many publications in the literature that highlight the features of managing patients with chronic venous insufficiency or chronic arterial insufficiency of the lower extremities, and only a few - with trophic ulcers of mixed etiology. Given the multifactorial nature of this disease, conservative therapy should include drugs that act simultaneously on several links of pathogenesis. The main goals of the use of pharmacotherapy should be to reduce cytokine aggression, relieve severe pain, and normalize hemo-rheology.

ciency of the lower extremities, and only a few - with trophic ulcers of mixed etiology. Given the multifactorial nature of this disease, conservative therapy should include drugs that act simultaneously on several links of pathogenesis. The main goals of the use of pharmacotherapy should be to reduce cytokine aggression, relieve severe pain, and normalize hemo-rheology.

Conclusion Thus, although trophic ulcers are not a common cause of death, they are the cause of significant morbidity and disability, and timely diagnosis and treatment can prevent the development of severe complications. The use of the compositum placenta contributed to the acceleration of wound healing, which made it possible to obtain more effective results.

Литература/References

- Кривошечков Е.П., Яремич Б.И., Атаманов Е.В. Лечение хронической венозной недостаточности в поликлинике. Самара: СамГМУ, 358ОКВГ, 2000. 102 с. [Krivoshechekov E.P., Yaremin B.I., Atamanov E.V. Treatment of chronic venous insufficiency in the clinic. Samara: Samara State Medical University, 358 OKVG, 2000. 102 p. (In Russ)]
- Савельев В.С. Флебология. М., 2001. [Saveliev V.S. Phlebology. Moscow, 2001. (In Russ)]
- Association for the Advancement of Wound Care (AAWC). Summary algorithm for venous ulcer care with annotations of available evidence. Malvern (PA): Association for the Advancement of Wound Care (AAWC); 2005. 25 p.
- Nicolaides A.N. Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement, 2000.
- Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O. Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):35S-41S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000225431.63010.1b>
- Howard D, Buttery LD, Shakesheff KM, Roberts SJ. Tissue engineering: strategies, stem cells and scaffolds. *J Anat*. 2008;213(1):66–72. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00878.x>
- Palfreyman S.J., Nelson E.A., Lochiel R., Michaels J.A. Dressings for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001103. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001103.pub2>
- Gohel MS, Barwell JR, Taylor M, Chant T, Foy C, Earnshaw JJ, et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335 (7610): 83.
- Международный консультативный совет по лечению ран, 2003. [International Advisory Council on Wound Care, 2003. (In Russ)]
- O'Meara S, Al-Kurdi D, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003557. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003557>
- O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 10;(1):CD003557. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003557>
- Norman G, Dumville JC, Moore ZE, Tanner J, Christie J, Goto S. Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011586. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011586.pub2>
- Boateng JS, Matthews M, Stevens H, Eccleston G. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharmaceutical Sci*. 2008; 97(8):2892–2923.
- Govrin J, Kogan L, Luger E. et al. New method for treating hard-to-heal wounds: clinical experience with charged polystyrene microspheres. *Wounds UK*. 2010; 6(4).
- Berliner et al. A systematic review of pneumatic compression for treatment of chronic venous insufficiency and venous ulcers. 2003. Agency for Healthcare Research and Quality. P. 1–12.
- Bouza C, Munoz A, Amate JM. Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: A systematic review. *Wound Repair and Regeneration*. 2005;13:218–229.
- Супильников А.А., Ледовских Е.А., Джамалова Н.М., Трусова Л.А., Старостина А.А., Юнусов Р.Р., Яремич Б.И. Роль митохондрий в патогенезе «сложного» раневого процесса. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;(5):28-36. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.2> [Supilnikov A.A., Ledovskikh E.A., Dzhamalova N.M., Trusova L.A., Starostina A.A., Yunusov R.R., Yaremin B.I. The role of mitochondria in the pathogenesis of the "complex" wound process. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2022;(5):28-36. (In Russ). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.CLIN.2>]

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The author declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The author confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Мусаева Арзу

Мисировна

врач-терапевт, Центр интегративных медицинских научных исследований Международной академии наук, Азербайджан

ORCID 0009-0004-6981-2717

Вклад в статью 100 % – разработка концепции, проведение исследования, анализ полученных результатов, подготовка статьи

Статья поступила 23.12.2022

Одобрена после рецензирования 07.02.2023

Принята в печать 20.02.2023

Received December, 23rd 2022

Approved after reviewing February, 7th 2023

Accepted for publication February, 20th 2023

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ АКТИВНОСТИ КАТАЛАЗЫ В КРОВИ И ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ СТАРЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСЛИПОПРОТЕИНЕМИИ НА ФОНЕ МЕХАНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

О.Н. Павлова, О.Н. Тулаева

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Население России, как и население других развитых стран мира, неуклонно стареет. Атеросклероз у пожилых пациентов наиболее часто манифестирует острыми и тяжёлыми формами, такими как инфаркт и инсульт. С возрастом наблюдается интенсификация окислительных процессов и снижение активности антиоксидантных ферментов. Создание экспериментальной модели дислиппротеинемии с последующей механической травмой скелетной мышцы на крысах позволит выявить закономерности изменения окислительного гомеостаза и использовать полученные данные в терапии пожилых пациентов с атеросклерозом. **Цель исследования:** изучение динамики активности каталазы в крови и тканях печени старых крыс при оксидативном стрессе, вызванном моделированием дислиппротеинемии с последующей механической травмой скелетной мышцы. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на 120 белых беспородных здоровых крысах самцах 24-месячного возраста (старые крысы) массой 230–250 грамм. Все животные были поделены на четыре группы, по 30 крыс в каждой. Животные первой группы – это интактные крысы, к которым никакие воздействия не были применены. Животные второй группы имели механическое рассечение в области средней трети икроножной мышцы задней конечности. Животные первой и второй групп находились на стандартном пищевом рационе вивария и имели свободный доступ к воде и пище. Животные третьей и четвёртой групп подвергались моделированию дислиппротеинемии в течение 63 суток и получали высокоуглеводный и высокожировой рацион с повышенным до 30 % по массе сухих веществ содержанием жира и заменой питьевой воды на 20 % раствор фруктозы. По истечении указанного времени животным четвёртой группы производили травмирование средней трети икроножной мышцы задней конечности. **Выводы.** Механическая травма в совокупности с дислиппротеинемией у старых крыс характеризуется интенсивным оксидативным стрессом и приводит к снижению активности антиоксидантного фермента каталазы в крови и тканях печени.

Ключевые слова: каталаза, кровь, печень, оксидативный стресс, дислиппротеинемия.

Для цитирования: Павлова О.Н., Тулаева О.Н. Исследование динамики активности каталазы в крови и тканях печени старых крыс при экспериментально индуцированной дислиппротеинемии на фоне механического повреждения скелетной мышцы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье.* 2023;13(1):37–43. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.PHYS.1>



STUDY OF THE DYNAMICS OF CATALASE ACTIVITY IN BLOOD AND LIVER TISSUE OF OLD RATS AT EXPERIMENTALLY INDUCED DYSLIPOPROTEINEMIA AGAINST THE BACKGROUND OF MECHANICAL DAMAGE TO THE SKELETAL MUSCLE

O.N. Pavlova, O.N. Tulaeva

Samara State Medical University, Samara

Abstract. The population of Russia, as well as the population of the developed countries, is steadily aging. Atherosclerosis in elderly patients is most often manifested by acute and severe forms, such as heart attack and stroke. With age, there is an intensification of oxidative processes and a decrease in the activity of antioxidant enzymes. Creation of experimental model of dyslipoproteinemia followed by skeletal muscle mechanical trauma in rats will allow to reveal the regularities of oxidative homeostasis changes and use the data obtained in therapy of elderly patients with atherosclerosis. Aim of the investigation: to study the dynamics of catalase activity in blood and tissues of aged rats under oxidative stress caused by modeling of dyslipoproteinemia followed by mechanical injury of skeletal muscle. Materials and methods. The investigation was performed on 120 white non-pedigreed healthy male rats aged 24 months (old rats) weighing 230–250 grams. All animals were divided into four groups, 30 rats in each. The animals in the first group were intact rats, to which no treatment was applied. The animals in the second group had a mechanical dissection in the middle third of the hind limb calf muscle. Animals in groups one and two were on a standard vivarium diet and had free access to water and food. The animals of the third and fourth groups were subjected to simulated dyslipoproteinemia for 63 days and received a high-carbohydrate and high-fat diet with an increased fat content up to 30% by weight of dry matter and replacement of drinking water by a 20% fructose solution. After a certain period of time, the animals in the fourth group underwent injuries of the middle third of the hind limb calf muscle. Conclusions. Mechanical trauma combined with dyslipoproteinemia in aged rats is characterized by intense oxidative stress and leads to the decrease of activity of the antioxidant enzyme catalase in blood and liver tissues.

Key words: catalase, blood, liver, oxidative stress, dyslipoproteinemia.

Cite as: Pavlova O.N., Tulaeva O.N. Study of the dynamics of catalase activity in blood and liver tissue of old rats at experimentally induced dyslipoproteinemia against the background of mechanical damage to the skeletal muscle. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):37–43. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.PHYS.1>

Население России, как и население других развитых стран мира, неуклонно стареет, поэтому ВОЗ ввела показатель демографического старения в стране. К 2055 году пожилые люди в РФ будут составлять более 55 % населения страны, что уже сейчас потребовало пересмотр доктрины клинической медицинской практики и актуализации законодательной базы Минздрава [1, 2]. Известно, что у лиц старше 65 лет возрастает поли- и мультиморбидность имеющихся заболеваний, особенно системных, таких как атеросклероз и сахарный диабет, которые усугубляют возникающие метаболические нарушения.

Атеросклероз у пожилых пациентов наиболее часто манифестирует острыми и тяжёлыми формами, такими как инфаркт и инсульт. В России инсульт занимает второе место среди причин смертности. И если в возрасте 25–29 лет частота инсульта 0,09 на 1000 человек, то в возрасте 70 лет и старше этот показатель заметно повышается и составляет 15,05 на 1000 человек [3]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России составляет 57 % от общей смертности.

Первопричиной таких тяжёлых последствий является атеросклероз, отягощённый сосудистым старением, на фоне окислительного стресса. Морфологически это проявляется ригидностью сосудистой стенки артерий эластического типа, что существенно снижает выработку эндогенного оксида азота, повышает выделение эндотелина 1 и, как следствие, увеличение воспаления и апоптоза.

На фоне воспаления дисфункция митохондрий усиливается, запускается окислительный стресс, выработка воспалительных агентов становится постоянной. Возникает инфламэйджинг и нитратный стресс [4]. При обследовании соматически здоровых людей отмечалась тенденция к угнетению процессов перекисного окисления липидов в пожилом возрасте и интенсификации данных процессов в старческом возрасте, а среди долгожителей эти показатели аналогичны показателям лиц зрелого возраста. Повышенная концентрация малонового диальдегида (МДА) была выявлена у женщин в зрелом и старческом возрасте. Интегральный показатель антиоксидантной активности достоверно снижается по мере старения организма, однако у долгожителей он ниже, чем у

всех остальных групп. Также происходит снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты – глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [5].

Другие авторы отмечают, что с возрастом снижается активность каталазы в среднем на 13 % и СОД на 14 %, а концентрация МДА при этом увеличивается в 2 раза при старении [6].

На пациентах старшей возрастной группы с ишемической болезнью сердца и стенокардией III и IV стадии показаны изменения в системе антиоксидантной системе организма. Выявлено суммарное снижение антиоксидантной активности на 48 %, концентрация α -токоферола снижается на 31 %, одновременно с этим повышен уровень МДА в 2,1 раза, оснований Шиффа (ОШ) – в 1,8 раза, сопряженные триены (СТ) повышены в 1,9 раза [7]. У лиц с ишемическим инсультом старшей возрастной группы в эритроцитах крови отмечено повышение глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона в зависимости от тяжести заболевания от 157 до 261 % [8].

В исследовании С.Ю. Завалишиной отмечено, что при формировании экспериментальной гиперлипидемии у крыс по мере увеличения возраста животных в эритроцитах регистрируется выраженное усиление процессов перекисного окисления липидов (ацетилгидропероксиды и МДА) при снижении СОД и каталазы на фоне агрегации эритроцитов.

Исследования на животных, выполненные в разновозрастных группах, встречаются в литературе в единичных экземплярах [9, 10]. Поэтому важно получить сведения, которые послужат основой для последующего экспериментального поиска, прояснят подходы к дальнейшей детализации физиологии оксидативного стресса с возможным экстраполированием полученных данных на геронтологические исследования.

Цель исследования: изучение динамики активности каталазы в крови и тканях печени старых крыс при оксидативном стрессе, вызванном моделированием дислипидотеинемии с последующей механической травмой скелетной мышцы.

Для достижения поставленной цели предстояло решить следующие **задачи**: определить динамику активности каталазы в крови и тканях печени интактных животных, животных с рассеченной икроножной мышцей (контроль регенерации) и

подопытных животных с моделированным оксидативным стрессом и механическим рассечением скелетной мышцы.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 120 белых беспородных здоровых крысах самцах 24-месячного возраста (старые крысы) массой 230–250 грамм, содержащихся в стандартных условиях вивария. Все животные были поделены на четыре группы, по 30 животных в каждой. Животные первой группы – это интактные (старые) животные к которым никакие воздействия не были применены. Животные второй группы (контроль регенерации) имели механическое рассечение в области средней трети икроножной мышцы задней конечности. Животные первой и второй групп находились на стандартном пищевом рационе вивария и имели свободный доступ к воде и пище. Животные третьей и четвертой групп подвергались моделированию дислипидотеинемии в течение 63 суток и получали высокоуглеводный и высокожировой рацион с повышенным до 30 % по массе сухих веществ содержанием жира и заменой питьевой воды на 20 % раствор фруктозы. По истечении указанного времени животным четвертой группы производили травмирование средней трети икроножной мышцы задней конечности.

Все группы животных были включены в эксперимент одновременно, что исключает влияние внешних температурных, климатических и иных условий деятельности изучаемого фермента в контрольной и подопытной группах [11]. Активность каталазы исследовали у животных до начала эксперимента, а также на 1, 3, 5, 14, 21 сутки опыта по стандартной методике Королюка М.А. Взятие материала и выведение крыс из эксперимента производилось с точным соблюдением всех этических норм, применимых к лабораторным животным. Под эфирным наркозом производили забор крови, а затем забор печени, которую промывали физиологическим раствором и замораживали. Затем, путем механического измельчения тканей массой 1 г и смешивания с 9 мл трис-буфера (рН 7,4), готовили гомогенаты в автоматическом гомогенизаторе со скоростью 5000 об/мин в сосуде с двойными стенками, постоянно охлаждаемым проточной водой [13, 14]. Исследование было выполнено с соблюдением ФЗ № 498 от 27.12 2018 года,

требований приказа МЗ РФ от 01.04.2016 года № 199н и международных рекомендаций.

Полученный цифровой материал подвергался статистической обработке путем непараметрического статистического анализа с целью установления достоверности различий в изучаемых группах с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты исследований

Динамика активности каталазы в крови крыс (Me) представлена рисунке 1.

Из представленного графика видно, что активность каталазы в крови животных первой группы находилась в пределах физиологической нормы и практически не изменялась в течение всего эксперимента. У животных второй группы с индуцированной травмой уровень каталазы находился в пределах нормы до третьих суток эксперимента, а начиная с 5 суток после нанесения травмы икроножной мышцы начали падать на 19,6 % (Manna-Whitney: $U = 123,400$, $Z = -2,658447$, при $p = 0,001101$) по сравнению с показателями интактных крыс. На 7 сутки эксперимента значение каталазы уменьшилось на 34,2 % (Manna-Whitney: $U = 139,6000$, $Z = -3,562221$, при $p = 0,000000$), а к 14 и 21 суткам уровень фермента снизился на 51,6 % (Manna-Whitney: $U = 194,6000$, $Z = -2,874471$, при $p = 0,002221$) и 60,6 % (Manna-Whitney: $U = 96,100$,

$Z = -2,985585$, при $p = 0,000011$) соответственно по сравнению с показателями интактных животных.

У животных третьей группы с моделированным оксидативным стрессом, вызванным дислипидемией, также регистрируется снижение каталазы в течение опыта: на 1 сутки – на 2,5 %, на 3 сутки – на 5,2 %, на 5 сутки – на 6,6 %, на 7 сутки – на 15,0 % (Manna-Whitney: $U = 175,9000$, $Z = -3,142225$, при $p = 0,002331$), на 14 сутки – на 19,2 % (Manna-Whitney: $U = 144,700$, $Z = -4,658447$, при $p = 0,003211$) и на 21 сутки – на 26,2 % (Manna-Whitney: $U = 193,500$, $Z = -2,144411$, при $p = 0,003222$) по сравнению с показателями интактных животных.

В четвёртой группе животных также наблюдается снижение активности каталазы начиная с 3 суток эксперимента: на 3 сутки уровень каталазы снижается на 5,5 %, на 5 сутки – на 13,1 % (Manna-Whitney: $U = 161,4000$, $Z = -3,321114$, при $p = 0,002111$), на 7 сутки – на 23,5 % (Manna-Whitney: $U = 177,9000$, $Z = -2,877471$, при $p = 0,000000$), на 14 сутки – на 39,4 % (Manna-Whitney: $U = 111,5000$, $Z = -2,211142$, при $p = 0,000324$), на 21 сутки – на 50,3 % (Manna-Whitney: $U = 131,700$, $Z = -2,963332$, при $p = 0,000000$). Установлено снижение активности каталазы в крови животных всех экспериментальных групп.

Динамика активности каталазы в тканях печени крыс (Me) представлена на рисунке 2.

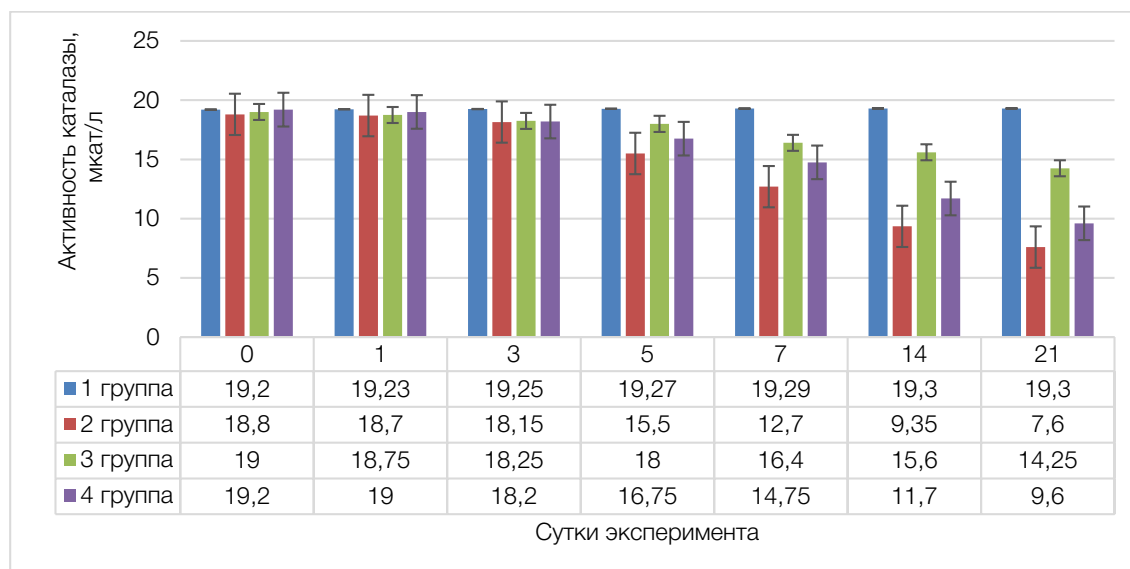


Рисунок 1. Динамика активности каталазы в крови крыс при оксидативном стрессе, вызванном моделированием дислипидемии, на фоне механического повреждения скелетной мышцы

Figure 1. Dynamics of catalase activity in blood of rats under oxidative stress caused by dyslipoproteinemia modeling against the background of mechanical damage of skeletal muscle

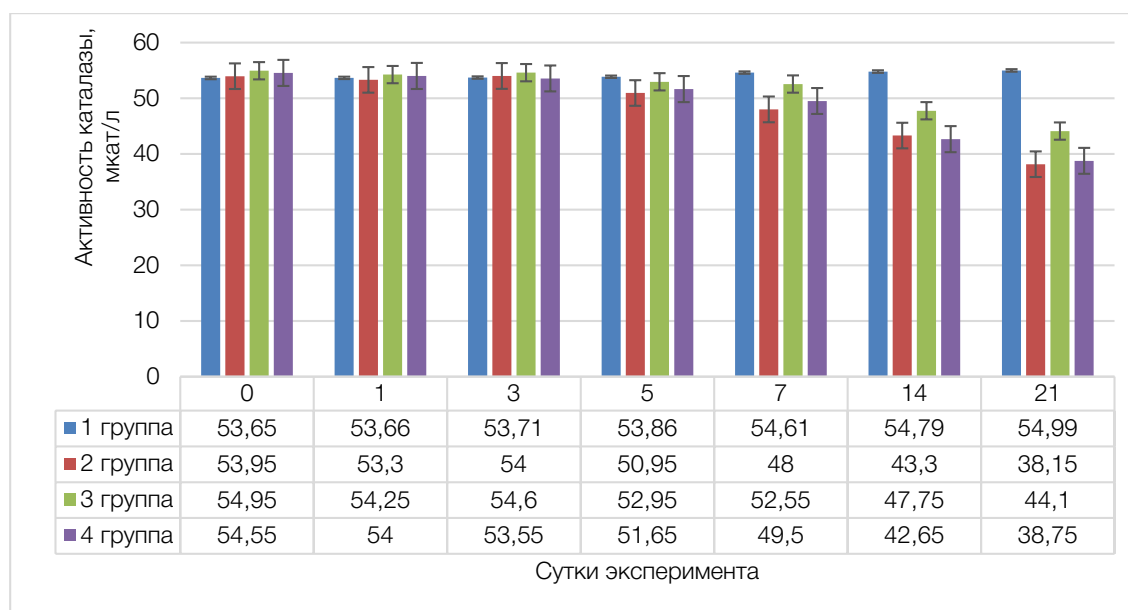


Рисунок 2. Динамика активности каталазы в тканях печени крыс при оксидативном стрессе, вызванном моделированием дислиппротеинемии, на фоне механического повреждения скелетной мышцы

Figure 2. Dynamics of catalase activity in rat liver tissue at oxidative stress induced by dislipoproteinemia modeling in the background of mechanically injured skeletal muscle

У интактных крыс первой экспериментальной группы активность каталазы в течение эксперимента изменялась незначительно и соответствовала возрастной физиологической норме. У животных второй группы активность каталазы на 0–3 сутки эксперимента была сопоставима с показателями интактных крыс. Однако, с 5 суток зафиксировано падение активности каталазы в тканях печени крыс второй группы: на 5 сутки – на 5,4 %, на 7 сутки – на 12,1 % (Manna-Whitney: $U = 154,100$, $Z = -2,362221$, при $p = 0,000222$), на 14 – на 20,9 % (Manna-Whitney: $U = 178,2000$, $Z = -3,755595$, при $p = 0,002333$) и на 21 сутки – 30,6 % (Manna-Whitney: $U = 101,200$, $Z = -2,622251$, при $p = 0,000331$) по сравнению с показателями интактных крыс. У животных третьей группы активность каталазы на 0–3 сутки опыта была незначительно выше, чем у интактных крыс, но начиная с 5 суток эксперимента установлено снижение активности каталазы: на 5 сутки – на 1,7 %, на 7 сутки – на 3,8 %, на 14 – на 12,8 % (Manna-Whitney: $U = 115,5000$, $Z = -3,695551$, при $p = 0,000001$) и на 21 сутки – 19,8 % (Manna-Whitney: $U = 144,400$, $Z = -2,752221$, при $p = 0,000442$) по сравнению с показателями интактных крыс. В четвёртой экспериментальной группе старых животных с 0 по 3 сутки опыта ак-

тивность каталазы также была сопоставима с контрольными цифрами, но с 5 суток эксперимента установлено снижение активности каталазы: на 5 сутки – на 4,1 %, на 7 сутки – на 9,4 % (Manna-Whitney: $U = 163,2000$, $Z = -3,362211$, при $p = 0,000222$), на 14 сутки – на 22,2 % (Manna-Whitney: $U = 191,5000$, $Z = -4,122411$, при $p = 0,000001$) и на 21 сутки – 29,5 % (Manna-Whitney: $U = 135,600$, $Z = -2,932171$, при $p = 0,000111$) по сравнению с показателями интактных крыс.

Обсуждение результатов

Старые крысы характеризуются сниженной активностью каталазы в крови и тканях печени в пределах физиологической нормы, и нанесение механического рассечения в области средней трети икроножной мышцы задней конечности вызывает воспалительный процесс и индуцирует окислительный стресс, сопровождающийся падением активности каталазы в изучаемых тканях. Старые животные с моделированием дислиппротеинемии характеризуются также низкими значениями активности каталазы, но в целом активность фермента в изучаемые сутки опыта достоверно выше по сравнению с животными с механическим рассечением в области средней трети икроножной мышцы задней

конечности. А старые крысы с моделированием дислипидотемии и механическим рассечением в области средней трети икроножной мышцы задней конечности на протяжении всего эксперимента характеризовались самой низкой активностью каталазы в крови и тканях печени.

Выводы

Механическая травма в совокупности с дислипидотемией у старых крыс характеризуется интенсивным оксидативным стрессом и приводит к снижению активности антиоксидантного фермента каталазы в крови и тканях печени.

Литература/References

- 1 Колосов А.Е. Многовекторный анализ медицинской помощи пожилым людям при профилактике преждевременного старения. *Вятский медицинский вестник*. 2018;1(57):38–47. [Kolosov A.E. Multi-vector analysis of medical care for the elderly in the prevention of premature aging. *Vyatka Medical Bulletin*. 2018;1(57):38-47. (In Russ)]
- 2 Шишкова В.Н., Ременник А.Ю., Керимова Е.И. Современные возможности улучшения восстановления потенциала у пожилых пациентов после ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):24–28. [Shishkova VN, Remennik AY, Kerimova EI. Modern opportunities to improve capacity recovery in elderly patients after ischemic insult. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):24-28. (In Russ)]
- 3 Арабидзе Г.Г., Куденцова С.Н., Куденцова Е.А. Терапевтические и деонтологические аспекты реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2014;2:6–10. [Arabidze GG, Kudentsova SN, Kudentsova EA Therapeutic and deontological aspects of rehabilitation of patients who suffered ischemic stroke. *Medico-social expertise and rehabilitation*. 2014;2:6-10. (In Russ)]
- 4 Слепухина А.А., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов – кандидатов и генные сети. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):78–85. [Slepukhina AA, Zelenskaya EM, Lifshitz GI. Genetic risk factors of vascular aging: molecular mechanisms, candidate gene polymorphism and gene networks. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):78-85. (In Russ)]
- 5 Кыткова О.Ю. Особенности течения процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при старении. *Наука и современность*. 2010;3(1):176–179. [Kytikova O.Y. Peculiarities of the course of lipid peroxidation and antioxidant protection processes in aging. *Science and modernity*. 2010;3(1):176-179. (In Russ)]
- 6 Беликова М.В., Зиневич Я.В., Луценко А.В., Краснова С.П., Пастухова В.А. Изменения содержания катехоламинов, показателей пол и антиоксидантной системы в плазме крови при старении. *Світ медицини та біології*. 2014;4(46):22–25. [Belikova M.V., Zinevich Ya.V., Lutsenko A.V., Krasnova S.P., Pastukhova V.A. Changes in catecholamine content, sex and antioxidant system parameters in blood plasma in aging. *The World of Medicine and Biology*. 2014;4(46):22-25. (In Russ)]
- 7 Воронцова Н.Л., Богданов М.В., Головкин А.С., Мухамадияров Р.А., Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Байракова Ю.В., Казачек Я.В. Динамика показателей окислительного стресса в крови больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;4:13–17. [Vorontsova NL, Bogdanov MV, Golovkin AS, Mukhamadiyarov RA, Grigoriev EV, Matveeva VG, Bayrakova YV, Kazacek YV Dynamics of oxidative stress parameters in blood of coronary heart disease patients before and after coronary bypass surgery. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;4:13-17. (In Russ)]
- 8 Бардымов В.В., Шпрах В.В., Колесниченко Л.С., Верлан Н.В., Сергеева М.П. Состояние антиоксидантной системы у больных ишемическим инсультом. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2005;7(45):7–9. [Bardymov V.V., Sprach V.V., Kolesnichenko L.S., Verlan N.V., Sergeeva M.P. State of the antioxidant system in ischemic stroke patients. *Bulletin of All-Russian Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2005;7(45):7-9. (In Russ)]
- 9 Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Масляков В.В., Канаева Е.С., Темкин М.Л., Кириллов А.Ю. Изучение обучаемости и памяти потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;12(6):30–35. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.PHYS.1> [Pavlova O.N., Gulenko O.N., Maslyakov V.V., Kanaeva E.S., Temkin M.L., Kirillov A.Yu. Study of education and memory of descendants in the quality of additional loading of aqueous plant extracts. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2022;12(6):30-35. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.PHYS.1>]
- 10 Темкин М.Л., Павлова О.Н., Гуленко О.Н., Глазкова Е.Н., Канаева Е.С. Особенности постнатального физического развития потомства крыс, получавших в качестве дополнительной нагрузки водные растительные экстракты. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;12(5):13–20. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.PHYS.1> [Temkin M.L., Pavlova O.N., Gulenko O.N., Glazkova E.N., Kanaeva E.S. Peculiarities of the postnatal physical development of the offspring of rats treated with aqueous plant extracts as an additional load. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;12(5):13-20. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.PHYS.1> (In Russ)]
- 11 Завалишина С.Ю. Физиологические изменения микрореологических свойств эритроцитов в модели создания дислипидемии у крыс на поздних этапах онтогенеза. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;3:181–190. [Zavalishina S.Yu. Physiological changes in erythrocyte microbiological properties in a model of dyslipidemia in rats during late ontogenesis. *Ulyanovsk medical and biological journal*. 2017;3:181-190. (In Russ)]

- 12 Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-19. [Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE Method for determination of catalase activity. *Laboratory business*. 1988;1:16-19. (In Russ)]
- 13 Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению любых фармакологических веществ; под ред. Фисенко. М.: ИИА «Ремодиум». 2000:228-231. [Vengerovsky A.I., Markova I.V., Saratikov A.S. Methodological guidelines for the study of hepatoprotective activity of pharmacological substances. Guidelines for the experimental (preclinical) study of any pharmacological substances; ed. Moscow: REMODIUM IJA. 2000:228-231. (In Russ)]
- 14 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; под. общ. ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 2005:832. [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances; ed. by R.U. Khabriev. 2nd ed. revised and supplemented. Moscow: Medicina. 2005:832. (In Russ)]

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является заведующей редакцией журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Павлова Ольга
Николаевна**

доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0002-8055-1958

**Тулаева Ольга
Николаевна**

Вклад в статью 50 % – анализ данных литературы, разработка концепции исследования
кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-1895-7065
Вклад в статью 50 % – анализ данных, подведение итогов

Статья поступила 24.12.2022

Одобрена после рецензирования 02.02.2023

Принята в печать 06.02.2023

Received December, 24th 2022

Approved after reviewing February, 2th 2023

Accepted for publication February, 6th 2023

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.1>

УДК 616.127-005.8

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ОКОЛОСУТОЧНЫХ РИТМОВ НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И.А. Грибанов, Е.Г. Зарубина

Медицинский университет «Ревиз», Самара

Резюме. *Целью* данного исследования стало изучение влияния темновой депривации различной продолжительности на течение метаболического синдрома (МС). *Материал и методы исследования.* Для реализации поставленной цели нами на основе критериев ВОЗ были отобраны пациенты с метаболическим синдромом и нарушенными циркадными ритмами – всего 102 человека (все мужчины) из числа лиц, постоянно работающих в ночное время, у которых на предварительном этапе было зафиксировано снижение уровня мелатонина. В соответствии с поставленными задачами, 102 пациента работоспособного (молодого возраста по критериям ВОЗ) разделили на три группы по 33, 37 и 32 человека соответственно по критерию «длительность работы в ночное время и длительности анамнеза МС»: 0–5, 5–10 и свыше 10 лет. В первой группе средний возраст составил $30,1 \pm 1,4$ года, во второй – $36,5 \pm 1,5$ года, в третьей группе средний возраст не превышал $40,3 \pm 0,9$ года. В качестве контрольной группы было обследовано 45 пациентов с метаболическим синдромом. Данная группа была сопоставима с основными группами по фоновой патологии и возрасту и различной длительностью анамнеза метаболического синдрома. *Результаты.* Было установлено, что основной признак метаболического синдрома – абдоминальный тип ожирения (объем талии более 80 см для мужчин) выявлен у 100 % пациентов основных и контрольной групп наблюдения. При этом было установлено, что выраженность абдоминального ожирения сочетается с увеличением индекса массы тела и имеет тенденцию к увеличению у пациентов в основных группах, по сравнению с обследованными из контрольной группы. В контрольной группе у 35,5 % обследованных отмечалась артериальная гипертензия 1–2 степени, и еще у 15,6 % было выявлено повышенное нормальное давление. *Выводы.* У пациентов с метаболическим синдромом на фоне нарушения регуляторных механизмов заболевание протекает тяжелее, чем у пациентов с аналогичной длительностью анамнеза метаболического синдрома, но не имеющих нарушений околосуточных ритмов. Тяжесть течения метаболического синдрома на фоне снижения уровня мелатонина увеличивается по мере длительности нарушения регуляторных механизмов.

Ключевые слова: метаболический синдром, мелатонин, артериальное давление.

Для цитирования: Грибанов И.А., Зарубина Е.Г. Влияние нарушений околосуточных ритмов на клиническую картину заболевания у пациентов с метаболическим синдромом. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):44–50. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.1>



IMPACT OF CIRCUIT RHYTHMS DISTURBANCES ON THE CLINICAL PICTURE OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

I.A. Gribanov, E.G. Zarubina

Medical University "Reaviz," Samara

Abstract. The purpose of this study was to evaluate the effect of dark deprivation of various durations on the course of the metabolic syndrome (MS). Material and research methods. To achieve this aim, based on WHO criteria, we selected patients with MS and disturbed circadian rhythms – a total of 102 people (all men) from among people who constantly work at night, in whom a decrease in melatonin levels was recorded at a preliminary stage. In accordance with the tasks set, 102 patients (all men) of working age (young age according to WHO criteria) were divided into three groups of 33, 37 and 32 people, respectively, according to the criterion "duration of work at night and duration of history of MS": 0–5, 5–10 and over 10 years. In the first group, the mean age was 30.1 ± 1.4 years; in the second group, the mean age was 36.5 ± 1.5 years; in the third group, the mean age did not exceed 40.3 ± 0.9 years. As a control group, 45 patients with MS were examined, comparable with the main groups in terms of background pathology and age and different duration of MS history. Results. It was found that the main symptom of MS – abdominal type of obesity (waist circumference more than 80 cm for men) was detected in 100% of patients of the main and control groups of observation. At the same time, it was found that the severity of abdominal obesity is combined with an increase in body mass index (BMI) and tends to increase in patients in the main groups, compared with patients from the control group. In the control group, 35.5% of the examined patients had grade 1-2 hypertension, and another 15.6% had elevated normal blood pressure. Conclusions: In patients with MS, against the background of violations of regulatory mechanisms, the disease is more severe than in patients with a similar history of MS, but without violations of circadian rhythms. The severity of the course of MS against the background of a decrease in the level of melatonin increases with the duration of the violation of regulatory mechanisms.

Keywords: metabolic syndrome, melatonin, blood pressure.

For citation: Gribanov I.A., Zarubina E.G. Impact of circuit rhythms disturbances on the clinical picture of the disease in patients with metabolic syndrome. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):44–50. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.1>

Введение

В 1988 г. Gerald M. Reaven на основании собственных наблюдений и обобщения исследований других авторов предложил концепцию метаболического синдрома (МС), в которую включил сочетание нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и компенсаторной гиперинсулинемии, повышения уровня триглицеридов (ТГ) и снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и артериальную гипертензию (АГ) [1]. В 2000 г. Американская Ассоциация клинических эндокринологов предложила ввести для МС свой шифр – 277.7 по МКБ-9, который получил название «дисметаболический синдром Х», однако при формировании десятого пересмотра МКБ диагноз «метаболический синдром» (ВОЗ, 1998) был утрачен [2]. В настоящее время имеющиеся коды в МКБ-10 маскируют причинные факторы болезни и регистрируют только последствия этого заболевания.

Тем не менее МС продолжает рассматриваться медиками всего мира как грозное состояние, которое даже получило наименование «смертельного квартета», распространённость которого в мире неуклонно возрастает и приводит к росту

смертей от сердечно-сосудистой патологии [3–6]. Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как «пандемию XXI века» [7]. Распространённость МС в человеческой популяции составляет в наши дни 20–40 % [8]. По результатам исследования INTERHEART, в среднем 26 % взрослого населения планеты имеют МС (по критериям NCEP ATP III). В Российской Федерации, по результатам исследований, 40 % населения уже имеют два компонента МС, 11 % – три и более его составляющих [9].

Несмотря на то, что МС чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40 % от общего числа пациентов), за последние два десятилетия частота изучаемого синдрома демонстрирует устойчивый рост среди молодежи [10]. На сегодняшний день число больных с МС в 2 раза превышает количество пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, и в ближайшие 20 лет ожидается увеличение частоты МС на 50 % [11]. Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов с МС – это популяция людей активного трудоспособного возраста, наиболее продуктивная и значимая для общества. Эксперты ВОЗ следую-

щим образом оценили ситуацию: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны». В этой оценке эксперты подчеркивают влияние на развитие МС факторов внешней среды, связанные с развитием общества [12].

В последнее столетие из-за бурного развития промышленности, появления новых технологий, требующих круглосуточных производственных процессов, освоения ранее неиспользованных земель на Крайнем Севере, в Заполярных областях, появилась достаточно значимая часть населения, которая работает в условиях нарушения естественных биоритмов: в условиях круглосуточной искусственной освещённости, в районах полярных дней и ночей, когда возможно формирование регуляторных и адаптационных расстройств, связанных с внешними воздействиями [13–15]. В этих условиях всё чаще речь идет о формировании новых форм заболеваний, которые многие учёные относят к условной группе болезней цивилизации [16]. Не последней из них в настоящее время является проблема, связанная с увеличением веса и развитием метаболического синдрома [17].

Целью данного исследования стало изучение влияния темновой депривации различной продолжительности на течение МС.

Материал и методы исследования

Для реализации поставленной цели нами на основе критериев ВОЗ были отобраны пациенты с МС и нарушенными циркадными ритмами – всего 102 человека (все мужчины) из числа лиц, постоянно работающих в ночное время, у которых на предварительном этапе было зафиксировано снижение уровня мелатонина. Пациенты отбирались по амбулаторным картам в поликлиниках города Самары с последующим дообследованием в клинике медицинского университета «Реавиз». Так как единых общепризнанных критериев диагностики расстройств регуляции в настоящее время нет, на первом этапе ориентировались на маркер нарушений циркадианных ритмов – уровень мелатонина в сыворотке крови.

В соответствии с поставленными задачами, 102 пациентов работоспособного (молодого /возраста по критериям ВОЗ) разделили на три

группы – 33, 37 и 32 человека соответственно по критерию «длительность работы в ночное время и длительности анамнеза МС»: 0–5, 5–10 и более 10 лет. В первой группе средний возраст составил $30,1 \pm 1,4$ года, во второй группе – $36,5 \pm 1,5$ года, в третьей группе средний возраст не превышал $40,3 \pm 0,9$ года.

В качестве контрольной группы было обследовано 45 пациентов с МС, сопоставимыми с пациентами групп по фоновой патологии и возрасту и различной длительностью анамнеза МС. В подгруппу А контрольной группы вошли 15 пациентов, средний возраст которых составлял $29,8 \pm 1,2$ года при длительности анамнеза заболевания до 5 лет. В подгруппу Б контрольной группы были отнесены 15 человек, средний возраст – $34,2 \pm 1,3$ года, с длительностью анамнеза МС от 5 до 10 лет. Подгруппу В контрольной группы составили 15 обследованных в возрасте $41,1 \pm 1,3$ года, у которых МС был диагностирован более 10 лет назад. Все пациенты группы контроля не имели признаков расстройств регуляции по результатам предварительного обследования.

Основным методом в ходе проведенного исследования послужил метод клинического анализа. Изучение уровня мелатонина в сыворотке крови, как подтверждение нарушения околосуточных ритмов, проводилось у всех участников исследования с применением метода иммуноферментного анализа набора Melatonin ELISA (IBL, Германия). Измерение показателей проводилось с использованием фотометра для проведения иммуноферментного анализа PR-2100 (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция). В норме оптимальная концентрация мелатонина в сыворотке крови человека отличается широкой вариабельностью от 8 до 20 пг/мл, а во время определения в ночной период уровень мелатонина не должен превышать 150 пг/мл. Все исследования проводились на протяжении одного климатического периода в стандартизированных условиях.

Для диагностики метаболического синдрома нами использовались критерии, указанные в Методических рекомендациях по ведению пациентов с метаболическим синдромом (2013, РФ), включая биохимические и антропометрические показатели. Круглосуточное определение показателей артериального давления (АД) проводилось с использованием аппарата Холтер-ДМС (Передовые техноло-

гии, Россия). Помимо регистрации уровня АД, определялось также соотношение между различными профилями АД в группах пациентов, включённых в исследование: Dippers – 10 % ≤ степень снижения ночного давления < 20 %; Non-dippers – 0 % ≤ степень снижения ночного давления < 10 %; Night-peakers – повышение АД в ночное время.

Полученные результаты и их обсуждение

Было установлено, что основной признак МС – абдоминальный тип ожирения (объём талии более 80 см для мужчин) выявлен у 100 % пациентов основных и контрольной групп наблюдения. При этом было установлено, что выраженность абдоминального ожирения сочетается с увеличением индекса массы тела (ИМТ) и имеет тенденцию к увеличению у пациентов в основных группах, по сравнению с контрольной группой (табл. 1). При этом оба показателя находятся во взаимно обратной связи с уровнем мелатонина.

В контрольной группе было отмечено увеличение у пациентов объёма талии и ИМТ с увеличением возраста пациентов – все пациенты с ожирением I степени были старше 40 лет.

Сравнение показателей основных групп со средними показателями пациентов контрольной группы показало, что при наличии десинхроноза абдоминальное ожирение выражено более значительно, особенно у пациентов второй и третьей групп. Так, если средние показатели по группе контроля взять за 100,0 %, то, например, объём талии у пациентов третьей группы составляет 117,4 %, при этом количество пациентов с ожирением I степени. Увеличивается в 3,5 раза, и появляются люди с ожирением II и III степени, чего не наблюдалось в группе контроля.

Подобные изменения антропометрических данных (появление прибавки в весе, более быстрый набор абдоминального жира) могут быть связаны с изменением уровня мелатонина, поскольку мелатонин тесно связан с жировым обменом и обменом лептина. В эксперименте на животных было показано, что введение мелатонина приводит к увеличению липолиза в белой жировой ткани, снижению потребления пищи и уменьшению ожирения. Такое действие мелатонина может быть опосредовано прямой стимуляцией дифференциации преадипоцитов и трансдифференровкой белых адипоцитов в бурые, что может способствовать контролю за массой тела. Кроме того, как считается в настоящее время, мелатонин влияет на синтез и секрецию двух основных адипокинов, участвующих в энергетическом обмене, – лептина и адипонектина, что также может негативно отражаться на жировом обмене при дефиците мелатонина.

Результаты обследования пациентов основных и контрольной групп, направленных на выявление дополнительных критериев МС (в соответствии с рекомендациями 2013, РФ), представлены в таблице 2.

На основании полученных данных было установлено, что в основных группах, по сравнению с группой контроля, отмечались более разнообразные и выраженные симптомы МС, что подтверждалось количеством случаев с выявлением более двух дополнительных симптомов МС у одного пациента. Доля таких пациентов в основных группах возрастала от 54,6 % в первой группе до 100 % в третьей, в то время как в группе контроля таких пациентов было не более 17,8 % ($p < 0,001$).

Таблица 1. Взаимосвязь абдоминального ожирения, общей массы тела у пациентов с метаболическим синдромом и уровня мелатонина

Table 1. Relationship between abdominal obesity, total body weight in patients with metabolic syndrome and melatonin levels

Группы	Уровень мелатонина в 2:00 ч, пг/мл	Объём талии, см	ИМТ				
			Норма, %	Предожирение, %	Ожирение I ст., %	Ожирение II ст., %	Ожирение III ст., %
Группа I, n = 33	122,8 ± 1,9	96,7 ± 1,5	51,5	49,5			
Группа II, n = 37	118,1 ± 2,3	104,8 ± 1,3	43,3	16,2	21,6	16,2	2,7
Группа III, n = 32	96,7 ± 0,72	115,3 ± 1,1	12,5	12,5	28,1	43,8	15,6
Группа контроля, n = 45	136,7 ± 1,1	98,2 ± 1,1	82,2	11,1	6,7		

Таблица 2. Распространенность дополнительных критериев МС у пациентов различных групп с абдоминальным ожирением и в группе контроля**Table 2.** Prevalence of additional MS criteria in patients of various groups with abdominal obesity and in the control group

Дополнительные критерии МС	Группа I, n = 33	Группа II, n = 37	Группа III, n = 32	Группа контроля, n = 45
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)
Уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами	45,4 (15)	56,7 (21)	62,5 (22)	35,6 (16)
Повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л)	75,6 (25)	86,5 (32)	100,0 (32)	42,2 (19)
Снижение уровня ХС ЛПВП (< 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин)	45,5 (15)	28	29	19
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ ммоль/л и < 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л	19	17	10	24
Нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и < 7,0 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л	13	15	13	18
Комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л	–	–	9	2
Итого, имеют более двух дополнительных критерия МС	18 (54,6 %)	28 (75,7 %)	32 (100,0 %)	8 (17,8 %)

Как видно из представленных в таблице данных, у пациентов с МС отмечается не только более выраженные нарушения жирового обмена (из дополнительных критериев рост триглицеридемии и снижение уровня ЛПВП), но и распространённость симптомов МС в основных группах выше, чем в соответствующей группе контроля.

Наличие нарушения процессов регуляции негативно влияет и на состояние сердечно-сосудистой системы пациентов с МС, что выражалось в более частом выявлении в основных группах артериальной гипертензии.

По-видимому, именно снижение уровня мелатонина приводило к постепенному повышению тонуса симпатно-адреналовой системы, что объясняло более частое повышение уровня АД у пациентов с МС, работающих в ночное время (табл. 3).

Как видно из приведенных данных, в контрольной группе у 35,5 % обследованных отмечалась АГ 1–2 степени, и ещё у 15,6 % было выявлено повышенное нормальное давление. При наличии нарушения околосуточных ритмов длительно до 5 лет у пациентов с МС количество пациентов с АГ 1–2 степени возрастало до 45,4 % ($p \leq 0,001$) при сохранении числа лиц с повышен-

ным нормальным АД на уровне 15,2 %. При увеличении длительности нарушения регуляторных механизмов до 10 лет этот показатель возрастал до 56,7 % ($p \leq 0,001$), а в третьей группе – до 62,5 % ($p \leq 0,001$), при этом появлялась группа лиц с АГ 3 степени – 6,3 % от общего количества обследованных в группе. Отмечалось и увеличение количества пациентов с АГ 2 степени в ряду I группа – II группа – III группа с 12,1 % до 16,2 % и 46,9 % соответственно, при этом в контрольной группе АГ 2 степени была зарегистрирована лишь у 11,1 % обследованных с МС.

У всех пациентов с артериальной гипертензией были достигнуты целевые уровни АД на фоне корректирующей медикаментозной терапии.

Помимо отрицательной динамики АД у обследованной группы лиц с метаболическим синдромом было выявлено изменение суточного профиля АД на фоне длительного периода работы в ночное время. Выявленные особенности суточных профилей артериального давления характеризуют скомпенсированность сосудистого тонуса на фоне изменения ритмов сна и бодрствования, а также в сравнении с пациентами контрольной группы, страдающих МС, но работающих в дневное время, (рис. 1).

Таблица 3. Распространённость артериальной гипертензии среди пациентов разных групп
Table 3. The prevalence of arterial hypertension among patients of different groups

Уровни АД (согласно классификации АГ в клинических рекомендациях 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines)	Группа I, n = 33		Группа II, n = 37		Группа III, n = 32		Группа контроля, n = 45	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальное АД	13	39,4	6	16,2	1	3,1	22	48,9
Повышенное АД	5	15,2	10	27,1	9	28,1	7	15,6
АГ 1 степени	11	33,3	15	40,5	5	15,6	11	24,4
АГ 2 степени	4	12,1	6	16,2	15	46,9	5	11,1
АГ 3 степени	–	–	–	–	2	6,3		
Итого	33	100,0	37	100,0	35	100,0	45	100,0

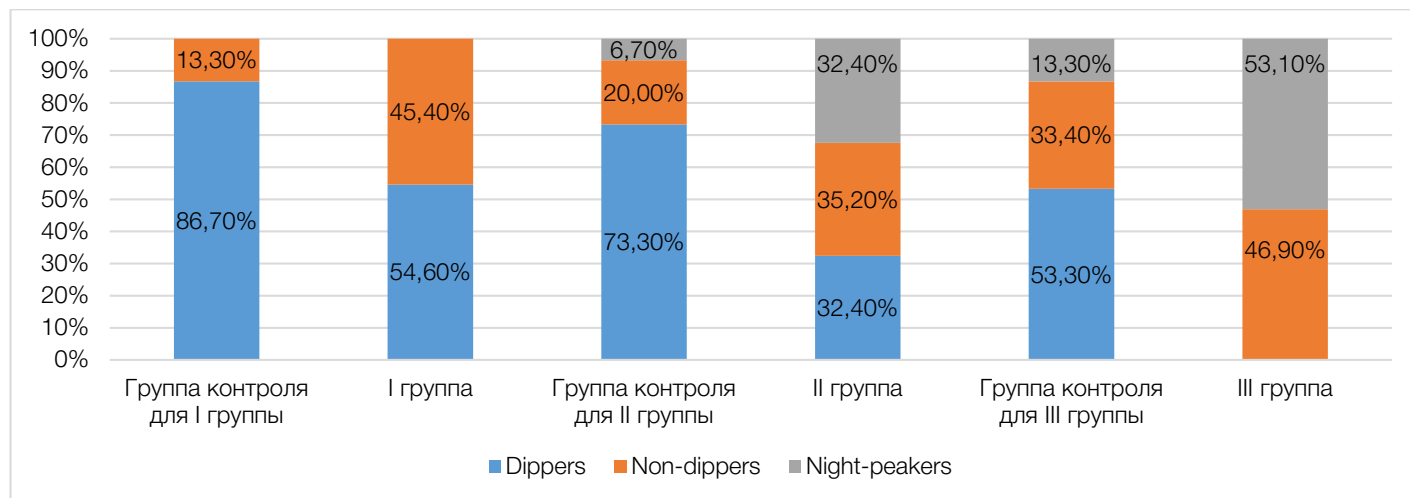


Рисунок 1. Характер распределения суточных профилей у обследованных пациентов с метаболическим синдромом и лиц групп контроля

Figure 1. The nature of the distribution of daily profiles in the examined patients with metabolic syndrome and persons of control groups

В ходе изучения результатов мониторингирования АД, включённых в исследование лиц, было установлено, что по мере увеличения стажа работы в ночное время у пациентов с МС происходит значительное изменение тонуса сосудистой системы, коррелирующее с уровнем мелатонина ($r = -0,96$), что находит отражение в увеличении в структуре суточной динамики АД таких неблагоприятных профилей как Non-dippers и Night-peakers, особенно среди лиц третьей группы, где количество пациентов с профилем Night-peakers доходит до 46,9 % ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля), при этом, среди лиц из группы контроля количество пациентов с профилем Night-peakers не превышало 13,3 %.

Выводы

У пациентов с МС на фоне нарушения регуляторных механизмов заболевание протекает тяжелее, чем у пациентов с аналогичной длительностью анамнеза МС, но не имеющих нарушений околосуточных ритмов. Тяжесть течения МС на фоне снижения уровня мелатонина увеличивается по мере длительности нарушения регуляторных механизмов. Изменения в течении заболевания касаются, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы (повышение сосудистого тонуса и формирование неблагоприятных профилей АД), а также обменных процессов (нарушение жирового и углеводного обмена), что выражается в появлении трёх и более симптомов МС у одного пациента.

Литература/References

- 1 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–1607.
- 2 Jellinger PS, Dickey RA, Ganda OP, Mehta AE, Nguyen TT, Rodbard HW, Seibel JA, Shepherd MD, Smith DA; AACE Lipid Guidelines Committee. The American Association of Clinical Endocrinologists. AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis. *Endocr Pract*. 2000 Mar-Apr;6(2):162–213.

- 3 Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30;49(4):403–14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.032>. Epub 2007 Jan 12. PMID: 17258085.
- 4 Boehm BO, Claudi-Boehm S. The metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2005;240:3–13. <https://doi.org/10.1080/00365510500236044>. PMID: 16112954.
- 5 Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017 May;183:57–70. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.01.001>. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28130064; PMCID: PMC5393930.
- 6 Park SK, Jung JY, Oh CM, Choi JM, Kim MH, Ha E, Kim Y, Ryoo JH. Components of metabolic syndrome and their relation to the risk of incident cerebral infarction. *Endocr J*. 2021 Mar 28;68(3):253–259. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0486>. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33041272.
- 7 Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr;28(4):629–36. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.151092>. Epub 2008 Jan 3. PMID: 18174459.
- 8 Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
- 9 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9). PMID: 15364185.
- 10 Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Feb;21(1):56–63. <https://doi.org/10.1097/01.med.0000436414.90240.2c>. PMID: 24247648.
- 11 Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020 Nov 14;12(11):3501. <https://doi.org/10.3390/nu12113501>. PMID: 33202550; PMCID: PMC7696383.
- 12 Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
- 13 Rosenberg K. Shift Work Adversely Affects Mental Health. *Am J Nurs*. 2020 Mar;120(3):67. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000656368.67026.9f>. PMID: 32079804.
- 14 Folkard S. Shift work, safety, and aging. *Chronobiol Int*. 2008 Apr;25(2):183–98. <https://doi.org/10.1080/07420520802106694>. PMID: 18484360.
- 15 Arlinghaus A, Bohle P, Iskra-Golec I, Jansen N, Jay S, Rotenberg L. Working Time Society consensus statements: Evidence-based effects of shift work and non-standard working hours on workers, family and community. *Ind Health*. 2019 Apr 1;57(2):184–200. <https://doi.org/10.2486/indhealth.SW-4>. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30700670; PMCID: PMC6449634.
- 16 Isbit J. Preventing diseases of civilization. *J Pediatr Surg*. 2018 Jun;53(6):1261. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.099>. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29729822.
- 17 Kopp W. How Western Diet And Lifestyle Drive The Pandemic Of Obesity And Civilization Diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Oct 24;12:2221–2236. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S216791>. PMID: 31695465; PMCID: PMC6817492.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Грибанов Игорь
Андреевич**

старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0002-1943-6598
Вклад в статью 60 % – анализ данных литературы, подготовка текста работы, анализ полученных результатов, подведение итогов

**Зарубина Елена
Григорьевна**

доктор медицинских наук, профессор, советник ректора по научной работе, заведующая кафедрой медико-биологических дисциплин, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0002-7161-1226
Вклад в статью 40 % – постановка задач исследования, определение литературы, определение методов исследования

Статья поступила 09.11.2022

Одобрена после рецензирования 14.01.2023

Принята в печать 20.01.2023

Received November, 9th 2022

Approved after reviewing January, 14th 2023

Accepted for publication January, 20th 2023

РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ОБСЕМЕНЁННОСТИ ПОВЕРХНОСТНЫХ И ПОГРАНИЧНЫХ ЛОКАЛЬНЫХ ОЖОГОВ

А.В. Толстов¹, И.В. Новиков², Е.С. Милюдин¹, Р.Р. Юнусов¹, О.И. Киваева¹

¹Самарский государственный медицинский университет, Самара

²Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, Самара

Резюме. *Цель:* изучить микробиологическую картину гнойного воспаления поверхностных и пограничных локальных ожогов в центре термических поражений г. Самары. *Материал и методы.* Анализ этиологической структуры местной ожоговой инфекции проводили у 29 пострадавших с ограниченными, пограничными ожогами I–II степени во все фазы раневого процесса. Сбор раневого материала осуществляли в соответствии с требованиями Методических указаний МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Доставку материала в лабораторию проводили в пробирках с транспортной средой в изотермических условиях при температуре 20–22 °С в течение суток после сбора. *Результаты.* Анализ этиологической структуры ожоговой инфекции показал, что при микробиологическом исследовании ведущую роль играет стафилококк (*St. aureus*, *St. warneri*, *St. gallinarum*, *St. spp*, *St. epidermidis*) – у 26 (90 %) пациентов и кишечная палочка (*E. coli*) – у 11 (38 %). Достоверных различий по исследуемым признакам в группах сравнения не было выявлено ($p > 0,05$, $p = 0,55$, $\chi^2 = 3,841$). *Заключение.* Полученные результаты этиологической структуры гнойного воспаления ограниченных ожогов статистически достоверны и могут быть использованы при разработке антибактериальных средств для лечения ожоговой инфекции.

Ключевые слова: бактериальная обсеменённость, микробиологический пейзаж, локальные ожоги, фазы раневого процесса.

Для цитирования: Толстов А.В., Новиков И.В., Милюдин Е.С., Юнусов Р.Р., Киваева О.И. Результаты бактериальной обсеменённости поверхностных и пограничных локальных ожогов. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье.* 2023;13(1):51–55. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.2>

THE RESULTS OF BACTERIAL CONTAMINATION OF DANGEROUS AND BORDERLINE CASES OF BURNS

A.V. Tolstov¹, I.V. Novikov², E.S. Milyudin¹, R.R. Yunusov¹, O.I. Kivaeva¹

¹Samara State Medical University, Samara

²Samara City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Samara

Abstract. *The aim* is to study the microbiological picture of purulent inflammation of superficial local burns in the center of thermal lesions of Samara. *Material and methods.* The etiological structure of local burn infection was analyzed in 29 patients with limited, borderline burns of I–II degree in all phases of the wound process. The collection of wound material was carried out in accordance with the requirements of the Methodological Guidelines of MU 4.2.2039-05 "Technique of collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories". The material was delivered to the laboratory in test tubes with a transport medium under isothermal conditions at a temperature of 20–22 °C within a day after collection. *Results.* The analysis of the etiological structure of burn infection showed that staphylococcus (*St. aureus*, *St. warneri*, *St. gallinarum*, *St. spp*, *St. epidermidis*) plays a leading role in microbiological examination – in 26 patients (89.6 %) and *E. coli* (*E. coli*) in 11 (37.9 %). There were no significant differences in the studied signs in the comparison groups ($p > 0.05$, $p = 0.55$, $\chi^2 = 3.841$). *Conclusion.* The obtained results of the etiological structure of purulent inflammation of limited burns are statistically reliable and can be used in the development of antibacterial agents for the treatment of burn infection.

Key words: bacterial contamination, microbiological landscape, local burns, phases of the wound process.

Cite as: Tolstov A.V., Novikov I.V., Milyudin E.S., Yunusov R.R., Kivaeva O.I. The results of bacterial contamination of dangerous and borderline cases of burns. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):51–55. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.2>



Введение

Особенностью травматических поражений является высокий процент развития бактериальных осложнений замедляющих заживление ран. Наибольшую актуальность проблема борьбы с инфекционными осложнениями приобретает в последние годы в связи с увеличением количества антибиотико-резистентных бактериальных штаммов [1, 2]. В 2015 г. на Всемирной ассамблее здравоохранения Генеральным секретарем Маргарет Чен было объявлено, что мир в настоящее время вступает в постантибиотическую эру, и призвала международное сообщество к немедленным действиям. В результате тщательного изучения данных, 27 февраля 2017 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала список устойчивых к действию антибиотиков «приоритетных патогенов» – двенадцати видов бактерий, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья человека. Они разделены на три группы: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные [3].

Однозначно, что при повреждении кожной поверхности при ожогах вероятность инфицирования очень высока, и, соответственно, гнойные осложнения встречаются в 60 % случаев [4]. В целом, преобладающими возбудителями являются грамположительные кокки, среди них коагулазонегативные стафилококки, метициллин-устойчивые золотистые стафилококки, относящиеся к высокоприоритетным патогенам.

Наибольшую опасность представляют грамотрицательные бактерии *Enterobacteriaceae* – *E.coli*, *Enterobacterspp.*, *Proteusspp.*, *Acinetobacterspp.*, а также *Pseudomonasaeruginosa*, *Klebsiellasp.* и неспорообразующие грамотрицательные анаэробы, относящиеся к крайне приоритетным патогенам и также часто высеваящиеся с поверхности ожоговых ран [5].

Многие авторы считают, что в процессе лечения происходит значительное изменение характера раневой микрофлоры; в основном наблюдается смещение от доминирования грамположительных кокков к преобладанию грамотрицательных аэробов [5, 6]. Необходимо отметить, что большинство исследователей считает, что возбудителями гнойной инфекции ожоговых ран является не «уличная» флора, попавшая в рану при бактериальном загрязнении, а инфицирование госпиталь-

ной микрофлорой, происходящее при несоблюдении правил асептики в ходе хирургической обработки и выполнения перевязок [7, 8].

Целью нашей работы было определение изменения микробиологической картины гнойного воспаления ожоговой раны при поверхностных и пограничных локальных ожогах за период лечения в центре термических поражений г. Самары.

Материал и методы

Был выполнен ретроспективный анализ 29 историй болезней пациентов Самарского межтерриториального ожогового центра за 2021 г. Критерием отбора для анализа в данном исследовании были истории болезни пациентов старше 18 лет с поверхностными и пограничными локальными ожогами и с площадью ожогов до 10 %. Все пациенты поступали в центр после самостоятельного лечения на 3–5 сутки от момента получения ожоговой травмы с симптомами интоксикации и высокой температурой (38–39 °C). У всех пациентов были инфицированные ожоговые раны с серозно-гнойным отделяемым. Основными этиологическими факторами термических ожогов явились горячая вода и пар, контактные ожоги. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от характера консервативного лечения: I группа (основная) – 16 пациентов, консервативное лечение которых заключалось в применении раневых покрытий и физиотерапевтических процедур; II группа (группа сравнения) – 13 человек, у которых проводилось лечение только с применением раневых покрытий.

Микробиологическое исследование клинического материала от пациентов проводилось на базе микробиологического отдела КДЛ Клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Микробиологическое исследование включало в себя качественное и количественное изучение раневой микрофлоры в ране. Подсчёт микробного числа проводили из расчёта на 1 мл отделяемого. Качественный состав микрофлоры определяли методом посева раневого отделяемого в 1 % сахарный бульон с последующей микроскопией суточной культуры. Гемолитические свойства определяли посевом культуры на кровяной агар.

Посев отделяемого с поверхности ожоговой раны осуществлялся при поступлении, на 5–6 день консервативного лечения и на 12–18 день – на момент начала стадии эпителизации раны. Всего подвергнуто микробиологическому анализу 87 проб биологического материала. Сбор материала осуществляли в соответствии с требованиями методических указаний МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Доставку материала в лабораторию производили в пробирках с транспортной средой в изотермических условиях при температуре 20–22 °С в течение суток после сбора.

После получения материала в лаборатории проводили посев материала на плотные питательные среды: кровяной, желточно-солевой, универсальный хромогенный агары, агар Сабуро. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 24–72 часов. Выросшие колонии микроорганизмов идентифицировали с использованием MALDI-TOFмасс-спектрометра.

Математическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010, статистического пакета IBMSPSSStatistics 24 PSIMAGO 4.0.

Результаты

Особенностью поверхностных и пограничных локальных ожоговых повреждений является дополнительное инфицирование вследствие позднего обращения за специализированной медицинской помощью. Наши пациенты обращались в Самарский межтерриториальный ожоговый центр на 3–5 сутки после получения травмы и вследствие развития гнойно-септических осложнений. При культуральном исследовании раневого отделяемого с поверхности инфицированных ожоговых ран при поступлении в Самарский межтерриториальный ожоговый центр пациентов с поверхностными и пограничными локальными ожогами обеих групп в большинстве случаев высевался стафилококк (*St. aureus*, *St. warneri*, *St. gallinarum*, *St. spp*, *St. epidermidis*) – у 26 (90 %) пациентов, стрептококк (*Str. Pyogenes*) – у 4 (14 %) человек, кишечная палочка (*E. coli*) – у 11 (38 %), синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) – у 4 (14 %), протей (*Proteus vulgaris*) – у 8 (28 %), клебсиелла

(*Klebsiella pneumoniae*) – у 4 (14 %), морганелла (*Morganella morganii*) – у 4 (14 %) пациентов.

У большинства травмированных (22 пациента, 76 %) в ране регистрировали микробную ассоциацию, и только у 7 (24 %) пациентов высевали монокультуру. В составе ассоциаций наиболее часто встречался стафилококк – в 22 (76 %) случаях в сочетании с грамотрицательными микроорганизмами – в 10 (46 %) случаях или грамположительными – в 8 (39 %) случаях, иногда с теми и другими – в 4 (14 %) случаях. Микробное число у пациентов при поступлении составляло 10^6 – 10^8 в 1 г ткани.

Проводимое консервативное лечение в ожоговом центре, направленное на борьбу с раневой инфекцией в ожоговой ране, применение специальных раневых покрытий позволило в большинстве случаев купировать инфекционный процесс. К концу фазы воспаления (5–6 день консервативной терапии) как в I группе, так и во II группе исследуемых пациентов значительно уменьшились случаи высеваания патогенной микрофлоры как в монокультуре, так и в микробных ассоциациях.

У пациентов I группы отмечалось снижение удельного веса микробных ассоциаций с 69 до 15 % ($p < 0,05$), тогда как во II группе снижение сообществ бактерий было не так выражено – с 85 до 48 %. Соответственно удельный вес монокультуры у пациентов I группы увеличился с 15 до 68 % ($p < 0,05$), тогда как во II группе – с 18 до 52 %. Грамотрицательные бактерии высевались на данный период обеих групп. Также у пострадавших I группы определялось достоверно более выраженное уменьшение микробной обсеменённости с 10^6 – 10^8 до 10^1 – 10^2 в 1 г ткани ($p < 0,05$), тогда как во II группе составляло до 10^3 в 1 г ткани.

К началу фазы эпителизации у пациентов I группы при бактериологическом исследовании высевали эпидермальный стафилококк в двухнаблюдениях. Во II группе к этому периоду отмечали также положительную динамику по сравнению с предыдущими сроками лечения. Так, стафилококк высевали у трёх пациентов, стрептококк – у двух пациентов, синегнойную палочку – у одного пациента, протей – у двух. Колонизации грамотрицательными бактериями при исследовании на данный срок не выявлено в посевах раневого отделяемого у пациентов как I группы, так и II группы.

У пациентов II группы сохранялась тенденция к снижению удельного веса микробной ассоциации. Удельный вес микробной ассоциации в группе сравнения снижался с 48 до 12 %. Соответственно удельный вес монокультуры в группе сравнения увеличился с 52 до 88 %. Микробное число у пациентов II группы на этот срок составило 10^1 – 10^2 в 1 г ткани.

Полное заживление поверхностных и пограничных локальных ожогов, осложнённых раневой инфекцией, у пациентов I группы наступало на $16,4 \pm 2,1$ сутки ($p < 0,05$) от момента травмы за счёт краевой и островковой эпителизации, тогда как у пациентов II группы эпителизация заканчивалась на $21,3 \pm 2,2$ сутки.

Обсуждение

В результате проведенного нами исследования выявлен микробный пейзаж на разных стадиях заживления ожоговой раны у пациентов с поверхностными и пограничными локальными ожогами. При поступлении пациентов в ожоговый центр микробный пейзаж был достаточно разнообразен и представлен как грамположительной, так и грамотрицательной флорой. При этом доминирующими были *St. aureus*, *St. warneri*, *St. gallinarium*, *St. spp*, *St. epidermidis* – 90 %.

Однако применяемое консервативное лечение в ожоговом центре в первые 5 дней привело к качественному изменению бактериальной обсеменённости раневой поверхности. К концу фазы воспаления выявляли уменьшение количества случаев высевания микрофлоры как в монокультуре, так и в микробных ассоциациях. У пациентов I группы отмечалось снижение удельного веса микробной ассоциации, оно было достоверно более выраженным – с 69 до 15 % ($p < 0,05$, $p = 0,01$), тогда как во II группе – с 85 до 48 %. Соответственно удельный вес монокультуры у пациентов I группы увеличился с 15 до 68 % ($p < 0,05$, $p = 0,01$), тогда как во II группе – с 18 до 52 %.

Также у пострадавших I группы определялось достоверно более выраженное уменьшение микробной обсеменённости с 10^6 – 10^8 до 10^1 – 10^2 в 1 г ткани ($p < 0,05$, $p = 0,01$), тогда как во II группе составило до 10^3 в 1 г ткани.

На стадии эпителизации лечения ожоговой раны во II группе обнаруживались как стафилококки (у трёх пациентов), стрептококки (у двух пациентов), синегнойная палочка (у одного пациента), так и протей (у двух пациентов). Тогда как в I группе высевались только стафилококки (в двух случаях).

Заключение

Наше исследование выявило некоторые особенности колонизации ожоговых ран у пациентов, госпитализированных в Самарский межтерриториальный ожоговый центр с поверхностными и пограничными локальными ожогами. Микрофлора при поступлении в ожоговый центр представлена в большинстве случаев микробными ассоциациями, в которых грамположительные бактерии составляют 14 %, и грамотрицательные бактерии 41 %. Приоритетными грамположительными бактериями у пациентов в нашем исследовании являются *St. aureus*, *St. warneri*, *St. gallinarium*, *St. spp*, *St. epidermidis*, грамотрицательными – *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii* и *Klebsiella pneumoniae*. Выявленная колонизация преимущественно грамположительной флорой отмечается многими исследователями [5–8].

Используемые методы консервативного лечения в Самарском межтерриториальном ожоговом центре с применением специальных раневых покрытий и физиотерапии позволяют исключить нозокомиальную инфекцию грамотрицательной флорой и быстрое восстановление целостности кожного покрова. Необходимо отметить что, более выраженное снижение бактериальной обсеменённости отмечается при включении в курс лечения физиотерапевтических методов.

Литература/References

- 1 Gacto-Sanchez P. Surgical treatment and management of the severely burn patient: Review and update. Med Intensiva. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.02.008>
- 2 Андреева Т.М. Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010;4:16]. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/234/30/lang.ru/> [Andreeva TM. Injuries in the Russian Federation on the basis of statistical data. *Social aspect of public health*. 2010;4:16. (In Russ)].
- 3 VOZ. Vypusknovostey. [News release]. 2017. Dostupno: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibioticsneeded/ru/> (in Russ)]

- 4 Van Lieshout EM, Van Yperen DT, Van Baar ME, et. al. Epidemiology of injuries, treatment (costs) and outcome in burn patients admitted to a hospital with or without dedicated burn centre (Burn-Pro): protocol for a multicentre prospective observational study. *BMJ Open*. 2018 Nov 15;8(11):e023709. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023709>
- 5 Petriuk B.V., Sydoruk R.I., Khomko O.Y., Sydoruk L.P., Petriuk T.A., Khomko B.O. The Canges of Burned Wounds Microbiocenosis Under Intratissue Electrophoresis of Antibacterial Remedies. *European J. of Medicine*. 2015;7(1):29–33.
- 6 Cordts T, Horter J, Vogelpohl J, Kremer T, Kneser U, Hemekamp JF. Enzymatic debridement for the treatment of severely burned upper extremities – early single center experiences. *BMC Dermatol*. 2016;16:8. Published online 2016 Jun 24. <https://doi.org/10.1186/s12895-016-0045-2>
- 7 Кирик О.В., Соловей П.О., Маслий Я.О. Инфекция ожоговой раны и борьба с ней. *Госпитальная хирургия*. 1999;4:30–33. [Kirik O.V., Nightingale P.O., Masliy Y.O. Infection and control of a burn wound. *Hospital surgery*. 1999;4:30–33. (In Russ)].
- 8 Колсанов А.В., Толстов А.В., Воронин А.С. Морфологические особенности заживления дефектов кожных покровов при применении раневых фитопокрытий в эксперименте. *Морфология*. 2012; 141:80. [Kolsanov AV, Tolstov AV, Voronin AS. Morphological features of healing of skin defects in the application of wound phytopoints in the experiment. *Morphology*. 2012;141:80. (In Russ)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Толстов Александр Владимирович

доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0002-7433-8982
Вклад в статью 20 % – разработка концепции исследования, анализ результатов

Новиков Иосиф Витальевич

кандидат медицинских наук, заведующий ожоговым отделением, Самарская городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-6855-6828
Вклад в статью 20 % – анализ полученных данных

Милюдин Евгений Сергеевич

доктор медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0001-7610-7523
Вклад в статью 20 % – анализ литературных данных, подведение итогов исследования

Юнусов Ренат Рафатович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0002-2642-4664
Вклад в статью 20 % – анализ данных, формулирование выводов исследования

Киваева Ольга Ивановна

студентка 6-го курса, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0001-7420-2746
Вклад в статью 20 % – подготовка текста работы

Статья поступила 28.11.2022

Одобрена после рецензирования 10.01.2023

Принята в печать 20.01.2023

Received November, 28th 2022

Approved after reviewing January, 10th 2023

Accepted for publication January, 20th 2023

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВРЕЖДЁННОГО ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ КЛЕТОК СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ АУТОЖИРОВОЙ ТКАНИ

А.А. Богов (мл.)¹, И.Ф. Ахтямов², В.И. Данилов^{2, 3}, И.Г. Старостина⁴,
И.Г. Ханнанова¹, А.А. Богов⁵

¹Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

²Казанский государственный медицинский университет, Казань

³Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

⁵Казанская государственная медицинская академия Казань

Резюме. *Цель исследования* – ускорить восстановление повреждённого плечевого сплетения при помощи клеток стромально-васкулярной фракции из жировой ткани. *Материалы и методы.* Исследование было проведено 62-м пациентам с использованием клеток стромально-васкулярной фракции из жировой ткани и классических методов лечения при травме плечевого сплетения. Эффективность регенерации оценивали с помощью электромиографического исследования и положительного восстановления двигательной и чувствительной функции. *Результаты и обсуждение.* Оценка результатов хирургического лечения с применением клеток стромально-васкулярной фракции из жировой ткани после невротизации плечевого сплетения показала восстановление ранней функции М3–М5 и S3–S4 у 90 % пациентов, а в контрольной группе сравнения 68 % соответственно. Количество пациентов с функциями М4–М5 в группе с применением стромально-васкулярной фракции при невротизации плечевого сплетения составило 85 %, в то время как в группе контроля 64 % соответственно. Данные электронейромиографии также свидетельствовали об увеличении среднего числа двигательных единиц на 30 % после использования клеток стромально-васкулярной фракции из жировой ткани в отличие от группы сравнения. *Выводы.* Клетки стромальной васкулярной фракции, выделенные из жировой ткани, представляются перспективными стимуляторами для восстановления при травме плечевого сплетения.

Ключевые слова: повреждение плечевого сплетения, клетки стромальной васкулярной фракции из жировой ткани.

Для цитирования: Богов А.А. (мл.), Ахтямов И.Ф., Данилов В.И., Старостина И.Г., Ханнанова И.Г., Богов А.А. Восстановление повреждённого плечевого сплетения при помощи клеток стромально-васкулярной фракции аутожировой ткани. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):56–63. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.3>

TREATMENT OF A DAMAGED BRACHIAL PLEXUS WITH HELP OF STROMAL VASCULAR FRACTION CELL FROM ADIPOSE TISSUE

А.А. Bogov (jr.)¹, I.F. Akhtyamov², V.I. Danilov^{2, 3}, I.G. Starostina⁴,
I.G. Khannanova¹, A.A. Bogov⁵

¹Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

²Cazan State Medical University, Kazan

³Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

⁴Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

⁵Kazan State Medical Academy Kazan

Abstract. *The aim of the study* – to accelerate the repair of the damaged brachial plexus using cells of the stromal vascular fraction isolated from adipose tissue. *Materials and methods.* The study was carried out in 62 patients using stromal-vascular fraction cells from adipose tissue and classical methods of treatment for brachial plexus injury. The effectiveness of regeneration was evaluated using electromyographic examination and positive recovery of motor and sensory function. *Results and discussion.* Assessment of the results of surgical treatment with stromal vascular fraction cells from adipose tissue after brachial plexus neurolysis revealed the restoration of early M3-M5 and S3-S4 functions in 90 % of patients, and in the comparison group – 68 % respectively. The number of patients with M4-M5 functions in the group using the stromal vascular fraction for brachial plexus neurotization was 85 %, while in the control group it was 64 %, respectively. Electroneuromyography data also indicated an increase in the average number of motor units by 30 % after using cells of the stromal-vascular fraction from adipose tissue, in contrast to the comparison group. *Conclusion.* Stromal vascular cells isolated from adipose tissue appear to be promising stimulants of brachial plexus injury repair.



Key words: brachial plexus injury, stromal vascular fraction cells from adipose tissue.

Cite as: Bogov A.A. (jr.), Akhtyamov I.F., Danilov V.I., Starostina I.G., Khannanova I.G., Bogov A.A. Treatment of a damaged brachial plexus with help of stromal vascular fraction cell from adipose tissue. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):56–63. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.3>

Введение

Повреждение плечевого сплетения занимает особую нишу в травматологии, поскольку является пограничным объектом внимания травматологов и нейрохирургов. Основной проблемой при восстановлении плечевого сплетения является давность и степень травматизации самих нервов, а в случаях необходимости применения аутонервной пластики и размер дефекта.

При совокупности всех этих факторов происходит резкое ухудшение регенерации, в особенности девакуляризованного трансплантата при больших дефектах во время невротизации. В связи с этим перспективным направлением является использование стимуляторов регенерации, способных улучшить ревакуляризацию травмированной области и увеличить экспрессию ряда нейротрофических факторов.

Подобными свойствами обладают клетки стромально-васкулярной фракции (СВФ-ЖТ). Наиболее доступным методом получения подобных клеток является забор жировой ткани путем липосакции. Существует ряд экспериментальных работ, где показан нейропротекторный и стимулирующий эффект клеток СВФ, полученных из жировой ткани. По их данным при анализе гистологических препаратов выявляется неоангиогенез, образование продольно ориентированных пучков коллагеновых волокон и пучков леммоцитов [1]. В настоящий период, многие лаборатории, изучающие жировую ткань в качестве источника стволовых клеток, обратили внимание на стромально-васкулярную фракцию, используемую в качестве физиологического регенераторного субстрата [2, 3]. В связи со способностью к самообновлению и дифференцировке по различным направлениям, данная фракция могла оказывать влияние на регенерацию костной, хрящевой и других тканей. Основным её компонентом являются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) периваскулярной локализации [4, 5]. Эти клетки способны к дифференцировке в различные ткани с помощью индукторов, представляют собой гетерогенную популяцию клеток, стимулирующую процес-

сы регенерации и ревакуляризации [6, 7]. Одним из значимых ключей к успеху для улучшения регенерации повреждённого нерва является ускоренная ревакуляризация повреждённого нерва. МСК позволяет активизировать выработку факторов роста фибробластов, эндотелиального фактора роста, плацентарного фактора роста и других ангиогенных белков [8].

Недостаточная удовлетворённость результатами оперативных вмешательств на стволах плечевого сплетения побуждает нас к использованию стимуляторов регенерации, в качестве которых выступают клетки СВФ-ЖТ.

Цель исследования: улучшение эффективности хирургического лечения повреждений плечевого сплетения применением дополнительной нейрорегенерации в виде клеток стромальной васкулярной фракции аутожировой ткани.

Материалы и методы

Уже на диагностическом этапе мы определяемся с видом оперативного лечения на плечевом сплетении. В большинстве случаев в своей практике мы сталкиваемся с закрытым тракционным повреждением плечевого сплетения, где диагностика играет ключевую роль предоперационного планирования.

Наиболее доступным и информативным методом исследования при данной патологии являлась электронейромиография (ЭНМГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Игольчатая и стимуляционная электромиография позволила оценить степень повреждения аксонов, локализацию повреждения, выраженность процесса реинервации и денервации мышц. УЗИ определяло целостность структуры самого нерва и близлежащих тканей, наличие невром или диастаз между концами нерва, что играет немаловажную роль в рамках предоперационного планирования. В диагностическом комплексе особое место имели компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Производилась оценка целостности стволов плечевого сплетения, наличие параневрального

рубца, повреждение параневральных тканей. При сохранности корешков плечевого сплетения выполнялся эндоневролиз с последующим введением клеток СВФ-ЖТ.

При отрыве корешков от спинного мозга выполнялась невротизация плечевого сплетения, которая остаётся единственным способом реинервации конечности. Невротизация заключается в перемещении аксонов из нервов, взятых извне или в пределах плечевого сплетения, на периферический отрезок повреждённого нерва. Существует несколько вариантов комбинаций невротизаций. Так, для невротизации мышечно-кожного нерва для восстановления двуглавой мышцы плеча в качестве донорских нервов мы чаще всего используем межреберные нервы или добавочный нерв, а в качестве стимулятора регенерации – клетки СВФ-ЖТ.

В отделении микрохирургии ГАУЗ «РКБ» МЗ РТ за период с 2013 по 2019 гг. невролиз и эндоневролиз, а также невротизация стволов плечевого сплетения с применением клеток стромальной васкулярной фракции из жировой ткани выполнены 30 пациентам.

В основную группу исследования входили пациенты с тракционным повреждением плечевого сплетения (20 человек), которым при выполнении классического невролиза и эндоневролиза интраоперационно вводились клетки стромальной васкулярной фракции.

Так же с применением СВФ-ЖТ при невротизации плечевого сплетения прооперировано 10 пациентов с тракционными повреждениями плечевого сплетения

В контрольную группу сравнения, после проведения ретроспективного анализа за 2005–2010 г., вошли пациенты с аналогичным механизмом травмы и клинической картиной. Были отобраны 20 пациентов с тракционным повреждением плечевого сплетения с сохранением корешков и 12 пациентов с пре- и постганглионарным повреждением плечевого сплетения, которым выполнялась невротизация

для восстановления функции верхней конечности, но без использования стимуляторов регенерации.

Общее число пациентов, включённых в исследование, составило 62 человека (44 мужчины и 18 женщин) в возрасте от 18 до 63 лет. При определении показаний к применению клеток СВФ-ЖТ учитывались следующие критерии: диагностированное повреждение плечевого сплетения, возраст старше 18 лет, отсутствие онкологических заболеваний, вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции.

Как было изложено ранее, для получения клеток стромально-васкулярной фракции наиболее простым и доступным методом является липосакция (рис. 1), во время которой возможно получение необходимого количества жировой ткани. Зоны забора жировой ткани определялись во время предоперационного планирования. Чаще всего забор жира осуществлялся из области живота или поясницы в объёме 150–200 мл.

При липосакции с предварительным обезболиванием 0,25 % раствором Лидокаина (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия) использовались канюли 4,0 мм. В условиях специализированной лаборатории, после проведённой липоаспирации, получали СВФ-ЖТ. В среднем из 150–200 мл жира мы получали 7,5–8 млн клеток СВФ-ЖТ.

Далее выполнялось оперативное вмешательство на стволах плечевого сплетения. При микрохирургическом наружном и внутреннем невролизе, эндоневролизе стволов плечевого сплетения введение СВФ-ЖТ осуществлялось в зону с наиболее выраженным очагом фиброзного поражения (рис. 2).

Во время выполнения различных вариантов невротизации СВФ-ЖТ вводились в проксимальный и дистальный отделы, соответственно выше и ниже линии шва, при необходимости использования аутонервной вставки и в сам аутотрансплантат. В качестве аутонервного трансплантата использовался наружный кожный нерв голени (n. Suralis). Нейрорафия осуществлялась между концами нерва и аутонервными трансплантатами нитью Prolen 10.0 (Ethicon (Johnson & Johnson), США).

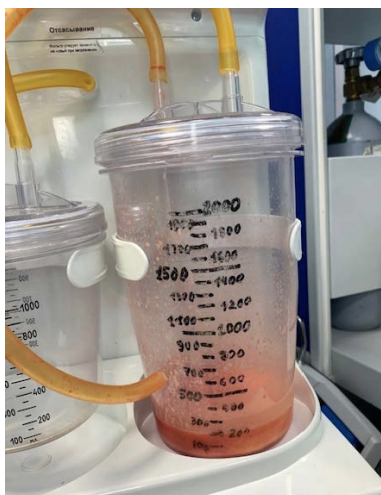


Рисунок 1. Забор жировой ткани методом липосакции
Figure 1. Fat harvesting by liposuction



Рисунок 2. Этап невролиза стволов плечевого сплетения. Введение клеток СВФ-ЖТ

Figure 2. Stage of neurolysis of the trunks of the brachial plexus. Introduction of SVF-AT cells

Результаты лечения и обсуждение полученных результатов

Оценка результатов проводилась с учётом клинических данных. Исследовалась степень восстановления чувствительности в зоне иннервации восстанавливаемых нервов по шкале S0–S5, двигательную функцию оценивали по показателям M0–M5, на основании методики принятой Британским Медицинским Советом (MRC- Britain's Medical Research Council) и дополненной И.Н. Шевелевым.

Электрофизиологическая оценка проводилась по данным электронейромиографического исследования (ЭНМГ) в динамике на различных сроках. Параметры функционального восстановления оценивались путём подсчёта количества двигательных единиц (КДЕ) относительно аналогичных показателей интактной конечности. Регистрировали М-ответ с восстанавливаемых мышц и дальнейшую динамику роста показателей.

В таблице 1 представлены данные о начальных сроках появления двигательной и чувствительной функций после невролиза плечевого сплетения в основной и контрольной группах.

После выполнения невролиза плечевого сплетения с использованием стимуляторов регенерации в виде клеток СВФ-ЖТ положительный функциональный результат был получен у 18 пациентов, у 2 пациентов функция не восстановилась. У 13 (65 %) пациентов было достигнуто восстановление

двигательной функции с показателями M4–M5 на сроках от 3 до 6 месяцев после операции, у 5 пациентов (25 %) показатели M3–M4 зафиксированы на сроках 6–12 месяцев после операции. В контрольной группе восстановление двигательной функции до уровня M4–M5 было зафиксировано на сроке 3–6 месяцев у 6 пациентов. На сроке 6–12 месяцев после операции в контрольной группе двигательная функция восстановилась до уровня M3–M4 у 10 пациентов. Таким образом, при сравнительном анализе частоты восстановления двигательной функции нами была выявлена статистически значимо большая доля пациентов с восстановленной функцией к концу периода наблюдения в основной группе при сравнении с контрольной ($p = 0,023$).

У пациентов после невролиза оценивали электрофизиологические параметры, отражающие динамику функционального восстановления с подсчётом КДЕ в процентном отношении к интактной конечности. В основной группе первые признаки М-ответа регистрировались на сроке 0–6 месяцев после операции и достигали показателей интактной конечности к 18–24 месяцам. В группе контроля КДЕ было значительно ниже по сравнению с основной группой исследования (рис. 3). При сравнительном анализе нами было установлено статистически значимо большее количество двигательных единиц на всех сроках наблюдения в основной группе (табл. 2).

Таблица 1. Сравнительные данные восстановления двигательной и чувствительной сфер после выполнения невротизации и эндоневротизации плечевого сплетения в течение одного года

Table 1. Comparative data on recovery of motor and sensory areas after neurolysis and endoneurolysis of the brachial plexus within one year

Группа	Двигательная функция, месяцы		Чувствительная функция, месяцы	
	M0–M2	M3–M5	S0–S2	S3–S4
Основная	4	9	2	7
Контрольная	9	12	6	12

Таблица 2. Результаты электромиографического исследования пациентов после невротизации плечевого сплетения в контрольной и опытной (с введением СВФ-ЖТ) группах на разных сроках тестирования

Table 2. The results of an electromyographic study of patients after brachial plexus neurolysis in the control and experimental (with the introduction of SVF-VT) groups at different testing periods

Срок наблюдения	Группа		p
	Контрольная	Основная	
0–6 месяцев	17,91 ± 6,79	30,35 ± 6,49	< 0,0001
6–12 месяцев	27,14 ± 5,38	52,85 ± 5,86	< 0,0001
12–18 месяцев	41,57 ± 5,01	78,07 ± 5,79	< 0,0001
18–24 месяцев	65,23 ± 7,43	86,85 ± 7,27	< 0,0001
24–36 месяцев	71,06 ± 5,19	85,97 ± 6,10	< 0,0001

Таблица 3. Результаты восстановления двигательной функции в основной группе на сроке 12–18 и 24–36 месяцев после невротизации

Table 3. The results of the restoration of motor function in the main group for a period of 12–18 and 24–36 months after neurotization

Тип операции	Количество пациентов/наблюдений	Степень восстановления двигательной функции на сроке											
		12–18 месяцев после операции						24–36 месяцев после операции					
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Невротизация	10/10		1	6	3					1	2	6	1
Невротизация + СВФ-ЖТ:													
добавочный – надлопаточный пучок локтевого – мышечно-кожный	1/2				1	1					1	1	
добавочный – надлопаточный 3, 4, 5, межреберный локтевого – мышечно-кожный	1/1				1						1		
добавочный – мышечно-кожный 3, 4, 5, межреберный – подмышечный	1/1					1						1	
добавочный – двигательные ветви шейного сплетения – корешок C5	1/1					1						1	
3, 4, 5, межреберный – мышечно-кожный	3/4					3	1					3	1
добавочный – мышечно-кожный	3/4					2	2					2	2

Степень восстановления двигательной функции после невротизации плечевого сплетения в основной группе (с введением СВФ-ЖТ) и контрольной представлены в таблице 3. Оценку эффективности восстановления двигательной функции оценивали на сроках 12–18 и 24–36 месяцев.

Таблицы демонстрируют, что при невротизациях в основной группе мы получали M3–M5 на сроке 12–18 месяцев, тогда как в контрольной группе сравнения только на сроке 22–36 месяцев,

при этом различия в восстановлении двигательной функции между группами были статистически значимыми через 12–18 месяцев ($p < 0,0001$) и не были значимыми через 22–36 месяцев ($p = 0,7615$).

В послеоперационном периоде оценивали электрофизиологические параметры, отражающие динамику функционального восстановления с подсчётом КДЕ в процентном отношении к интактной конечности. В основной группе первые признаки М-ответа регистрировались на сроке

4–6 месяцев после операции и достигали показателей интактной конечности к 18–24 месяцам в отличие от группы контроля, где первые признаки М-ответа были зарегистрированы к 9–12 месяцам и достигали показателей интактной конечности к 24–36 месяцам. Исходя из полученных данных бы-

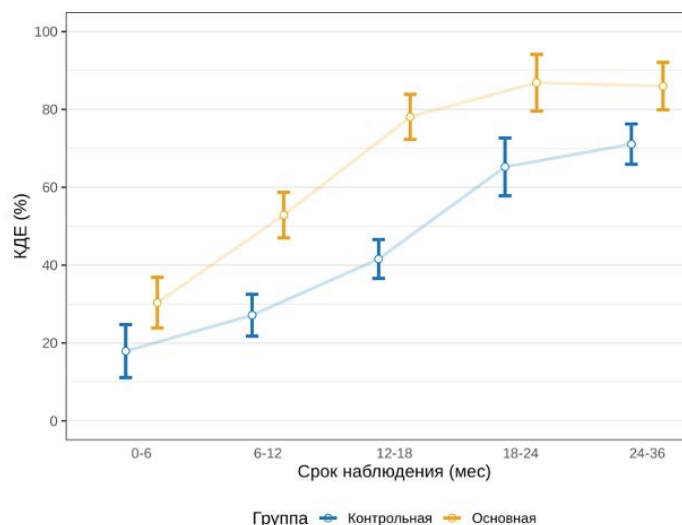


Рисунок 3. Результаты электромиографического исследования пациентов после невротизации плечевого сплетения в основной (с введением СВФ-ЖТ) и контрольной группах на различных сроках тестирования

Figure 3. The results of an electromyographic study of patients after brachial plexus neurolysis in the main (with the introduction of SVF-VT) and control groups at different testing periods

ло подсчитано количество двигательных единиц (рис. 4). При сравнительном анализе нами было установлено статистически значимо большее относительное количество двигательных единиц на всех сроках наблюдения в основной группе (табл. 4).

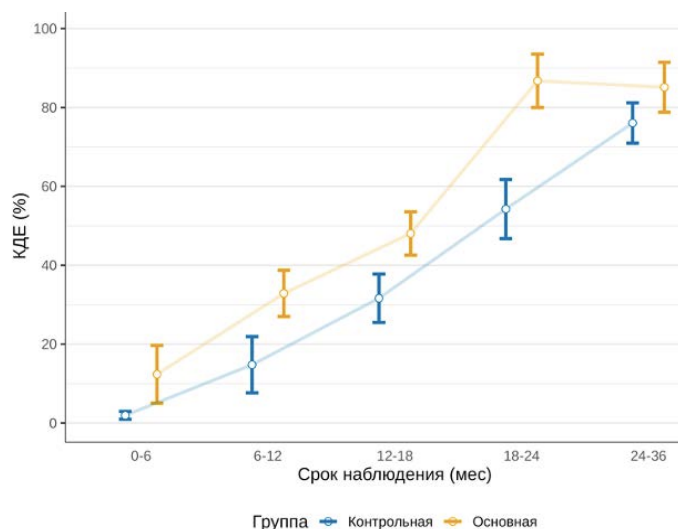


Рисунок 4. Результаты электромиографического исследования пациентов с невротизацией плечевого сплетения на различных сроках тестирования в основной и контрольной группах

Figure 4. The results of an electromyographic study of patients with brachial plexus neurotization at different testing periods in the main and control groups

Таблица 4. Результаты электромиографического исследования пациентов с невротизацией плечевого сплетения в контрольной и опытной (с введением СВФ-ЖТ) группах на разных сроках тестирования

Table 4. The results of an electromyographic study of patients with brachial plexus neurotization in the control and experimental (with the introduction of SVF-VT) groups at different testing periods

Срок наблюдения	Группа		p
	Контрольная	Основная	
0–6 месяцев	1,94 ± 1	12,36 ± 7,32	<0,0001
6–12 месяцев	14,77 ± 7,13	32,86 ± 5,87	<0,0001
12–18 месяцев	31,64 ± 6,14	48,06 ± 5,5	<0,0001
18–24 месяцев	54,25 ± 7,48	86,77 ± 6,77	<0,0001
24–36 месяцев	76,06 ± 5,11	85,13 ± 6,32	0,0001

Несмотря на существенные сроки между травмой и оперативным вмешательством, которые составили от 7 до 13 месяцев, обширность зоны повреждения, сопровождающаяся фиброзными изменениями пара- и интранвальной ткани, использование клеток СВФ-ЖТ в качестве симуля-

тора нейрорегенерации позволило ускорить и качественно улучшить регенераторный процесс, о чем свидетельствуют представленные результаты лечения.

В данном исследовании мы продемонстрировали клиническую эффективность интраоперационного применения клеток СВФ-ЖТ, однако механизм терапевтического действия остаётся открытым вопросом. Для понимания молекулярных возможностей действий между нервной тканью и компонентами СВФ-ЖТ необходимы дополнительные исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтического действия СВФ-ЖТ, являющиеся фундаментальными в регенераторной медицине.

Выводы

Метод применения СВФ-ЖТ в комбинации с хирургическим методом лечения повреждений плечевого сплетения способствует ускоренной нейрорегенерации повреждённых тканей, в значительной степени повышает приживаемость ауто-нервного трансплантата, стимулируя его реваскуляризацию, восстановление чувствительной и двигательной активности и тем самым повышает эффективность восстановительных реконструктивных операций.

Литература/References

- 1 Петрова Д.Ю., Подгайский В.Н., Недзведь М.К., Анищенко С.Л., Мечковский С.Ю., Зафранская М.М. Возможность восстановления повреждённых периферических нервов при трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014;4:5–7. [Petrova D.Yu., Podgayskiy V.N., Nedzved M.K., Anishchenko S.L., Mechkovskiy S.Yu., Zafranskaya M.M. Vozmozhnost vosstanovleniya povrezhdennykh perifericheskikh nervov pri transplantatsii mezenkhimalnykh stvolovykh kletok. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorove*. 2014;4:5–7. (In Russ)].
- 2 Kim I., Bang S.I., Lee S.K., Park S.Y., Kim M., Ha H. Clinical implication of allogenic implantation of adipogenic differentiated adipose-derived stem cells. *Stem Cells Transl. Med.* 2014;3(11):1312–1321. PMID: 25273542. <https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0109>
- 3 Stoltz J.F., de Isla N., Li Y.P., Bensoussan D., Zhang L., Huselstein C., Chen Y. et al. Stem cells and regenerative medicine: myth or reality of the 21st century. *Stem Cells Int.* 2015;734731:19. PMID: 26300923. <https://doi.org/10.1155/2015/734731>
- 4 Johal K.S., Lees V.C., Reid A.J. Adipose-derived stem cells: selecting for translational success. *Regen. Med.* 2015;10(1):79–96. PMID: 25562354. <https://doi.org/10.2217/rme.14.72>
- 5 Minter D.M., Marra K.G., Rubin J.P. Adipose stem cells: biology, safety, regulation, and regenerative potential. *Clin. Plast. Surg.* 2015;42(2):169–179. PMID: 25827561. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2014.12.007>
- 6 Vapniarsky N., Arzi B., Hu J.C., Nolte J.A., Athanasiou K. Concise review: human dermis as an autologous source of stem cells for tissue engineering and regenerative medicine. *Stem Cells Transl. Med.* 2015;4(10):1187–1198. PMID: 26253713. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0084>
- 7 Watt F.M., Hogan B.L. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science*. 2000;287(5457):1427–1430. PMID: 10688781. <https://doi.org/10.1126/science.287.5457.1427>
- 8 Lopatina T., Kalinina N., Karagyaur M., Stambolsky D., Rubina K., Revischin A. et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One*. 2011;6(3):e17899-17911. PMID: 21423756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017899>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Богов Алексей

Андреевич

научный сотрудник, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия
ORCID 0000-0003-0589-2434

Вклад в статью 50 % – разработка концепции и проведение исследования

**Ахтямов Ильдар
Фуатович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия
ORCID 0000-0002-4910-8835
Вклад в статью 10 % – окончательное утверждение для публикации рукописи

**Данилов Валерий
Иванович**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель нейрохирургического направления, Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань, Россия;
заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия
ORCID 0000-0002-2017-7001
Вклад в статью 10 % – интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Старостина Ирина
Георгиевна**

младший научный сотрудник НКЦ прецизионной и регенеративной медицины, преподаватель кафедры генетики ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
ORCID 0000-0002-9165-7432
Вклад в статью 10 % – подготовка СВФ-ЖТ, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Ханнанова Илюза
Гаделевна**

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник исследовательского отдела, врач отделения № 2, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия
ORCID 0000-0002-3285-6933
Вклад в статью 10 % – анализ данных

**Богов Андрей
Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Казанская государственная медицинская академия Казань, Россия
ORCID 0000-0003-2394-8788
Вклад в статью 10 % – обоснование рукописи и помощь в проведении исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Ю.Л. Минаев¹, А.А. Супильников¹, Е.Г. Зарубина¹, П.А. Истратов²

Медицинский университет «Реавиз», Самара

Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Москве, Москва

Резюме. Целью данного исследования стало изучение частоты возникновения дополнительных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) в сравнительном аспекте между поселением, проживающим рядом с полигоном захоронения радиоактивных ядерных отходов (РАО), и показателями экологически чистого района того же территориального образования (области). Оценка радиационной обстановки на прилегающей к объекту захоронения РАО жилой территории в поселении 1, и в поселении 2 (поселении сравнения), а также интерпретация полученных данных проводилась в строгом соответствии с требованиями нормативных документов, устанавливающих требования к объекту исследований. При выполнении измерений пользовались методикой, описанной в нормативных документах, устанавливающих данные правила: МУ 2.6.1.2398-08 «Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка земельных участков под строительство жилых домов, зданий и сооружений общественного и производственного назначения в части обеспечения радиационной безопасности». Установлено, что, несмотря на то, что радиационный фон в поселении 1 не выходил за верхние границы допустимых показателей, тем не менее суммарная среднегодовая доза облучения, полученная жителями поселения 1, составляла 3,7 мЗв/год и превышает среднестатистические мировые показатели СГЭД, полученные от естественного фона (2,4 мЗв/год) на 54,2 %, что приводило к избыточному риску развития ЗНО по сравнению с экологически чистым районом. Это свидетельствует о том, что избыточный риск ЗНО может возникать даже в условиях радиационного фона в пределах считающейся безопасной дозы не более 5 мЗв/год. Однако этот риск значительно ниже, чем от высоких доз облучения. Это делает актуальным поиск решений, позволяющих реализовать рекомендации главного государственного санитарного врача России о снижении суммарной дозы облучения до 1 мЗв в год или о разработке мероприятий, позволяющих нивелировать вредные воздействия облучения на организм человека.

Ключевые слова: дополнительные случаи злокачественных новообразований, радиационная обстановка, гамма-излучение.

Для цитирования: Минаев Ю.Л., Супильников А.А., Зарубина Е.Г., Истратов П.А. Влияние малых доз гамма-излучения на организм человека. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.7>

EFFECTS OF LOW DOSES OF GAMMA RADIATION ON THE HUMAN BODY

Yu.L. Minaev¹, A.A. Supil'nikov¹, E.G. Zarubina¹, P.A. Istratov²

Medical University "Reaviz", Samara

Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Moscow, Moscow

Abstract. The purpose of this study was to investigate the incidence of additional cases of malignant neoplasms (MN) in a comparative aspect between the settlement living next to a radioactive waste disposal facility (RWDF) and the indicators of an environmentally clean area of the same territorial unit (region). Evaluation of radiation situation on the residential territory adjacent to the RAW disposal facility in settlement 1, and in settlement 2 (comparison settlement), as well as interpretation of the obtained data was performed in strict compliance with the requirements of regulatory documents specifying requirements to the research object. When performing measurements, the methodology described in the regulatory documents establishing these rules was used: MU 2.6.1.2398-08 "Radiation Monitoring and Sanitary-Epidemiological Assessment of Land Plots for Construction of Residential Buildings, Public and Industrial Buildings with Respect to Radiation Safety". The residents of the settlement 1 were found to be exposed to 3.7 mSv/year, i.e. 54.2% more than the average whole-year exposure dose received by the residents of the settlement 1 from natural background (2.4 mSv/year), which results in excessive risk of MHC development compared to the ecologically clean region. This indicates that excessive risk of MNS can occur even in conditions of radiation background within the considered safe dose of not more than 5 mSv/year. However, this risk is much lower than that from high doses of radiation. This makes it urgent to search for solutions that would allow implementation of the recommendations of the Chief State Sanitary Doctor of Russia regarding reduction of total radiation dose to 1 mSv per year or to develop measures allowing to neutralize harmful effects of radiation exposure on the human body.

Key words: additional cases of malignant neoplasms, radiation exposure, gamma radiation.

Cite as: Minaev Yu.L., Supil'nikov A.A., Zarubina E.G., Istratov P.A. Effects of low doses of gamma radiation on the human body. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.7>



Введение

XXI век стал веком быстро развивающихся технологий в промышленности, производстве, а также и в быту человека. Всё это потребовало большого количества энергии, производство которой растёт быстрыми темпами. Не последнее место в числе её источников занимает атомная энергетика. С одной стороны, атомная энергетика является крайне привлекательной, поскольку может обеспечить большим количеством «чистой» энергии при небольшом количестве топлива, с другой – при авариях (техногенных или вследствие природных катастроф в зоне объекта) последствия становятся катастрофическими в планетарном масштабе.

В настоящее время радиационному заражению планеты не уделяется столько внимания, как, например, другим экологическим проблемам: повышение в атмосфере количества парниковых газов, потепление климата, загрязнение атмосферы промышленными выбросами и т.п. Проблема радиоактивного заражения начинает активно обсуждаться только при возникновении аварийных ситуаций на АЭС, когда дозы облучения для населения становятся столь значительными, что могут вызывать развитие острой лучевой болезни и другие существенные нарушения здоровья в ближайшей перспективе. Однако непоправимый вред всему окружающему радиация, представляющая собой ионизирующее излучение, может наносить и при длительном воздействии на организм её малых доз. Малая доза облучения при любой мощности излучения трактуется как «низкий уровень облучения». К этому же понятию относят и низкую мощность дозы в течение всей жизни. По определению НКДАР ООН – наиболее компетентного международного научного органа – к малым дозам относятся накопленные дозы до 200 мЗв и к низкоинтенсивному излучению – мощность доз менее 1,10–4 Гр/мин.

К большим дозам облучения относят эквивалентные дозы, превышающие 1 Зв. Промежуточными эквивалентными дозами считают значения, заключённые между 0,1 и 1 Зв. Патогенетические процессы на фоне воздействия больших доз, в основном, изучены на последствиях военных действий (Хиросима, Нагасаки) и техногенных аварий (Чернобыльская АЭС, Фукусима 1 и др.).

Несмотря на длительный период изучения воздействия радиации на биологические объекты,

в том числе и человека, именно механизм влияния «малых» доз ионизирующего излучения и их последствия остаются наименее изученными, а результаты, полученные в этой области, – наиболее противоречивы. Мнения исследователей в этом вопросе кардинально отличаются. Общеизвестны две точки зрения: первая – гипотеза беспорогового действия ионизирующей радиации, согласно которой последняя в любом диапазоне доз вредна; и вторая гипотеза, которая утверждает, что малые дозы ионизирующего излучения способствуют репарации повреждений ДНК, стимулирующих образование соответствующих ферментов, благодаря чему уменьшается число случаев рака.

Отсутствие единой точки зрения в отношении действия малых доз облучения среди учёных приводит к росту среди населения отрицательного отношения общественности к любым радиационным технологиям, а в практическом отношении – тормозит разработку действенных мер по защите населения от воздействия малых доз излучения.

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования стало изучение частоты возникновения дополнительных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) в сравнительном аспекте между населением, проживающим рядом с полигоном захоронения радиоактивных ядерных отходов (РАО), за пределами санитарно-защитной зоны (поселение 1) и показателями экологически чистого района (поселение 2) того же территориального образования (области).

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Изучить в сравнительном аспекте радиационный фон двух территориальных образований – поселения 1 и поселения 2.
2. Сравнить риски возникновения дополнительных случаев онкологической патологии в поселениях 1 и 2 для определения степени влияния малых доз радиации на здоровье населения.

Материал и методы исследования

В ходе исследования сравнивались радиационная обстановка и риски развития ЗНО в двух населённых пунктах: в поселении 1 (за пределами санитарно-защитной зоны), которое располагалось в 4-х километрах от полигона – захоронения РАО, и

в поселении 2, которое располагалось в экологически наиболее чистом районе той же области.

Оценка радиационной обстановки на прилегающей к объекту захоронения РАО жилой территории в поселении 1, и в поселении сравнения, а также интерпретация полученных данных проводилась в строгом соответствии с требованиями нормативных документов, устанавливающих требования к объекту исследований:

1. СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ -99/2009).

2. СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ -99/2010).

3. СанПиН 2.6.1.2800 «Требования радиационной безопасности при облучении населения природными источниками ионизирующего излучения».

При выполнении измерений пользовались методикой, описанной в нормативных документах, устанавливающих данные правила: МУ 2.6.1.2398-08 «Радиационный контроль и санитарно-эпидемиологическая оценка земельных участков под строительство жилых домов, зданий и сооружений общественного и производственного назначения в части обеспечения радиационной безопасности».

Средством измерения (СИ) послужил дозиметр «ДКС АТ-1123» (России; заводской № 52711; св-во о поверке № 897 до 11.02.2020 г.; диапазон измерений от 50 нЗв/ч до 10 Зв/ч; погрешность измерений не более $\pm 15\%$).

Значение индивидуальной годовой эффективной дозы внешнего облучения взрослых жителей населённых пунктов определялось по результатам измерений мощности дозы гамма-излучения в жилых и общественных зданиях и на открытой местности на территории населенного пункта 1 и на территории населенного пункта 2, располага-

ющегося в экологически благоприятном районе, и рассчитывалось по формуле, мЗв/год:

$$E_{\text{внеш}} = d \cdot 8800 \cdot 10^{-3} \cdot (0,5H_{\text{ул}} + 0,5H_{\text{зд}}),$$

где 8800 – стандартное число часов в году;

10^{-3} – коэффициент перевода мкЗв в мЗв;

0,5 и 0,5 – доля времени нахождения людей в помещениях и на улице соответственно. Коэффициент 0,5 для работы на улице и в закрытом помещении брался с учётом сельской местности и работы на открытом воздухе;

H – среднее значение мощности дозы гамма-излучения на открытой территории населенного пункта (индекс «ул.») и в жилых и общественных зданиях (индекс «здан.») соответственно;

d – дозовый коэффициент, численное значение которого принимается равным: 1,0 мЗв/мкЗв – если мощность эквивалентной (амбиентной) дозы гамма-излучения, выраженная в мкЗв/час; 0,7 мЗв/мкГр – если мощность поглощённой дозы гамма излучения, выраженная в мкГр/час; 0,0061 мЗв/мкР – если мощность экспозиционной дозы гамма-излучения, выраженная в мкР/час.*

Суммарная среднегодовая доза облучения, полученная жителями обоих населенных пунктов, определялась по формуле:

$$СГЭД = E_{\text{внеш}} + E_{\text{внутр}}.$$

Вычисление риска – вероятности наступления нежелательных последствий онкологической заболеваемости определялось нами по формуле:

$$\text{Риск} = СГЭД(\text{мЗв/год}) \cdot 0,001 \cdot \text{Коэффициент риска},$$

где коэффициенты для расчёта избыточного пожизненного риска онкологических заболеваний с учётом лет проживания на местности, имеющей радиационный фон, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Коэффициенты избыточного пожизненного риска онкологической заболеваемости (МУ 2.1.10.3014-12. Оценка радиационного риска у населения за счёт длительного равномерного техногенного облучения в малых дозах)

Table 1. Coefficients of excess lifetime risk of cancer morbidity (MU 2.1.10.3014-12. Estimation of Radiation Risk in Population Due to Prolonged Uniform Man-Made Irradiation in Low Doses)

Возрастная группа на начало облучения	Периоды облучения, лет								
	1	2	3	5	10	20	30	40	50
Дети 0–14 лет	0,17	0,33	0,48	0,77	1,42	2,47	3,26	3,85	4,25
Подростки 15–17 лет	0,12	0,24	0,35	0,57	1,07	1,88	2,49	2,91	3,15
Дети и подростки 0–17 лет	0,16	0,31	0,46	0,73	1,35	2,34	3,10	3,65	4,02
Взрослые от 18 лет и старше	0,06	0,12	0,18	0,28	0,51	0,85	1,04	1,14	1,17
Все население	0,08	0,16	0,23	0,37	0,67	1,12	1,42	1,61	1,70

Количество злокачественных новообразований, которые могут возникнуть в течение предстоящей жизни по причине воздействия на жителей внешнего и внутреннего облучения, вычисляли по формуле:

Количество ЗНО = Численность населения · Риск.

Полученные результаты и их обсуждение

Опасность гамма-излучения обусловлена лёгкостью и глубиной его проникновения в живые ткани человека и животных. При этом для повреждающего эффекта на биологический объект не

влияет место расположения источника радиации – внешняя или внутренняя среда организма. Наибольшая опасность заключается в воздействии на генетический аппарат клеток, что может приводить к развитию злокачественных новообразований. Гамма-лучи и нейтроны, проходя через вещество, ионизируют атомы белков, липидов, нуклеиновых кислот и т.п.

В соответствии с поставленной целью и задачами нами определялись мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения в поселениях 1 и 2 (табл. 2).

Таблица 2. Усреднённые результаты измерения мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения в точках с максимальными показаниями поискового прибора

Table 2. Averaged results of the measurement of the dose rate ambient equivalent of gamma radiation in the points with the maximum readings of the search instrument

Место измерения	H, мкЗв/ч	Δ, мкЗв/ч	Примечание
Поселение 1 (на территории)	0,30	±0,02	Верхняя граница нормального фона
Поселение 1 (внутри жилых домов)	0,18	±0,03	Нормальный фон
Поселение 2 (на территории)	0,07	±0,004	Нормальный фон
Поселение 2 (внутри жилых домов)	0,05	0,003	Нормальный фон

Примечание: H – измерения мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения; Δ – неопределенность измерений.

Если говорить о радиационном фоне, то принято условно различать: нормальный фон, который для большинства территорий России составляет величину, изменяющуюся в пределах 0,05÷0,30 мкЗв/ч, и повышенный фон, где мощность эквивалентной дозы внешнего облучения составляет до 1,5÷2 мкЗв/ч. Как видно из представленных показателей, только на территории жилой застройки в поселении 1 была зафиксирована верхняя граница нормального фона. При этом радиационный фон в поселении 1 по своему уровню был сопоставим с той мощностью излучения, которая характерна, например, для полета на самолете на высоте 8000 метров, где мощность дозы составляет величину около $\dot{H} = 1,35$ мкЗв/ч.

В настоящее время опасность «малых» доз радиации для человека остаётся до конца не доказанной, поскольку очень сложным остаётся в этом случае вопрос применения основного критерия опасности облучения – количественной оценки дополнительных, по отношению к спонтанному уровню, случаев онкологических заболеваний и генетических нарушений. Сложность применения данного критерия заключается, прежде всего, во временном факторе, требующемся для формиро-

вания заключения и масштабности исследования, сравнении данных из различных зон. Безопасность или опасность «малых» доз радиации для человека при этом может быть подтверждена лишь сравнением возможного риска возникновения заболеваний на фоне облучения и уровня онкологической заболеваемости в благоприятных условиях.

В соответствии с этой теорией нами были в сравнительном аспекте проанализированы избыточные риски развития ЗНО в двух поселениях с разным радиационным фоном, но находящиеся в одном территориальном образовании (с равными природно-климатическими факторами и уровнем развития промышленной и сельскохозяйственных зон, что позволяло говорить о статистической однородности сопутствующих факторов, влияющих на состояние здоровья населения).

При расчёте показателей, связанных с определением избыточного риска развития онкологической патологии, для поселений 1 и 2 нами было сделано допущение, что средняя доза внутреннего облучения от естественных источников, накопленная на душу населения, в поселении 1 и поселении 2 не превышает средних общепланетарных

значений (1,2 мЗв главным образом за счёт радона и 0,3 мЗв от инкорпорированных радионуклидов) и является одинаковой для обоих поселений, поскольку они находятся в границах одного территориального образования (области). Для оценки радиационной обстановки в поселениях сравнения применялись те же показатели, что и для основной зоны. Для получения сравнимых результатов расчёт прогнозируемого числа дополнитель-

ных случаев ЗНО в поселении 2 проводился на аналогичном с поселением 1 количестве жителей.

Полученные в ходе исследования данные по рискам ЗНО для населения исследуемых поселений, при условии, если они будут проживать на его территории в течение 1 года, 5 и 10 лет соответственно (при использовании средних для данного населенного пункта значений Н), представлены в таблице 3.

Таблица 3. Дополнительные риски ЗНО для населения исследуемых поселений при условии различной длительности проживания в непосредственной близости от полигона РАО

Table 3. Additional risks of cancer for the population of the investigated settlements under the condition of different duration of residence in the vicinity of the RW dump

Показатель	Нср, мкЗв/ч	СГЭД, мЗв/год	Среднее количество населения, чел.	Количество дополнительных случаев заболевания ЗНО в течение последующей жизни населения		
				Проживание на территории 1 год	Проживание на территории 5 лет	Проживание на территории 10 лет
Поселение 1	0,30	3,7	7157	2,1	9,5	17,3
Поселение 2	0,07	2,0	7157	0,8	3,8	6,9
Избыточный риск ЗНО в поселении 1 по сравнению с поселением 2				+0,3	+5,7	+10,4

Из полученных данных можно сделать вывод о том, что, несмотря на то, что радиационный фон в поселении 1 не выходит за верхние границы допустимых показателей, тем не менее, суммарная среднегодовая доза облучения, полученная жителями поселения 1, составляет 3,7 мЗв/год и превышает среднестатистические мировые показатели СГЭД, полученные от естественного фона (2,4 мЗв/год), на 54,2 %. Вместе с тем, этот показатель укладывается в допустимые нормативы, которые утверждены в РФ – до 5 мЗв/год и международные нормы 1–10 мЗв/год.

Избыточный риск ЗНО в поселении 1, характеризующийся как разница между оценкой риска, рассчитанной при условии воздействия конкретного негативного фактора среды обитания (дополнительная к естественному фону техногенная радиация), и оценкой риска, рассчитанной при условии отсутствия воздействия названного фактора, представлены в таблице 3. Избыточный риск ЗНО в поселении 2 был, по-видимому, обусловлен факторами внешней среды (экологическое неблагополучие не радиационной природы).

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о следующем:

1. Избыточный риск ЗНО может возникать даже в условиях радиационного фона в пределах считающейся безопасной дозы не более 5 мЗв в год. Риск развития дополнительных случаев ЗНО значимо возрастает после 5 лет проживания в зоне воздействия малых доз радиации.

2. Несмотря на то, что уровень гамма-излучения не превышает в зоне жилой застройки допустимых значений (суммарная среднегодовая доза облучения, полученная жителями в поселении, 1–3,7 мЗв/год), количество дополнительных случаев заболевания ЗНО в течение последующей жизни населения при проживании на данной территории в течение 1-го года, 5 и 10 лет составляют +0,3, +5,7 и +10,3 случаев соответственно, что значительно больше, чем в поселении 2, где имеется лишь природный радиационный фон.

3. Выявление риска дополнительных случаев ЗНО на фоне длительного воздействия малых доз радиации делает актуальным поиск решений, позволяющих реализовать рекомендации главного государственного санитарного врача России о снижении суммарной дозы облучения до 1 мЗв в год.

Кроме этого, необходимо проводить мероприятия, позволяющие нивелировать вредные воздействия даже малых доз облучения на организм человека, а также разрабатывать программы комплексной оценки факторов (природно-климатического ха-

рактера, химической загрязненности и т.п.) с учётом возможной суммации вредных воздействий на здоровье человека при определении мест для строительства РАО.

Литература/References

- 1 Istratov P., Minaev Y., Zarubina E., Zolotariov P. Computer Program to Automate the Determination of the Size of Sanitary Protection Zones (Spzs) and Surveillance Zones for the Storage of Sources of Ionizing Radiation in Places of Burial / Storage of Radioactive Waste. *Advances in Systems Science and Applications*. 2022;22(4):212–223. <https://doi.org/10.25728/assa.2022.22.4.1241>
- 2 Istratov P. The Nature of the Combined Effect of Low Doses of Radiation and Chemical Pollutants in Doses Close to the Maximum Permissible, on the State of Somatic Health of the Population. *Advances in Systems Science and Applications*. 2022;22(4):202–211. <https://doi.org/10.25728/assa.2022.22.4.1237>
- 3 Петин В.Г., Проиксевич М.Д. Анализ действия малых доз ионизирующего излучения на онкозаболеваемость человека. *Радиация и риск*. 2012;21(1):39–57. [Petin V.G., Proikseovich M.D. Analysis of the effect of small doses of ionizing radiation on human oncological morbidity. *Radiation and risk*. 2012;21(1):39–57. (In Russ.)]
- 4 Коротовских О.И., Вазиров Р.А., Агданцева Е.Н., Баранова А.А. Математическое моделирование фактора изменения дозы при радиационноиндуцированной адаптации. *АНРИ*. 2019;4:57–63. [Korotovskikh OI, Vazirov RA, Agdantseva EN, Baranova AA Mathematical modeling of the dose change factor in radiation-induced adaptation. *ANRI*. 2019;4:57–63.]
- 5 Devic C., Ferlazzo M. L., Foray N. Influence of individual radiosensitivity on the adaptive response phenomenon: toward a mechanistic explanation based on the nucleo-shuttling of ATM Protein. *Dose-Response*. 2018;16(3):1559325818789836.
- 6 Shibamoto Y., Nakamura H. Overview of biological, epidemiological, and clinical evidence of radiation hormesis. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(8):2387.
- 7 Кашеев В.В., Чекин С.Ю., Карпенко С.В., Максютов М.А., Туманов К.А., Кочергина Е.В., Глебова С.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка радиационных рисков злокачественных новообразований среди российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльско АЭС. *Радиация и риск*. 2021;30(1):58–77. [Kascheev VV, Chekin SV, Karpenko SV, Maksyutov MA, Tumanov KA, Kochergina EV, Glebova SE, Ivanov SA, Kaprin AD Assessment of radiation risks of malignancies among Russian participants of Chernobyl accident consequences liquidation. *Radiation and risk*. 2021;30(1):58–77. (In Russ.)]
- 8 Когарко И.Н., Аклейев А.В., Петушкова В.В., Нейфах Е.А., Когарко Б.С., Ктиторова О.В., Ганеев И.И. К вопросу о формировании адаптивного ответа под действием природного и профессионального факторов хронического облучения. Обзор литературы. *Радиация и риск*. 2021;30(3):134–148. [Kogarko I.N., Akleyev A.V., Petushkova V.V., Neyfakh E.A., Kogarko B.S., Ktitorova O.V., Ganeyev I.I. To the question of the formation of adaptive response under the action of natural and occupational factors of chronic irradiation. A review of the literature. *Radiation and risk*. 2021;30(3):134–148. (In Russ.)]

Конфликт интересов. Супильников А.А. является членом редакционной коллегии журнала, в рецензировании работы и принятии решения о публикации не участвовал.

Competing interests. Supilnikov A.A. is a member of the editorial board of the journal, did not participate in reviewing the work and making a decision on publication.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка**Минаев Юрий
Леонидович**

проректор по информационным технологиям и дистанционному обучению, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
E-mail: yu.l.minaev@reaviz.online; ORCID 0000-0002-2500-5540
Вклад в статью – разработка концепции исследования

**Супильников Алексей
Александрович**

кандидат медицинских наук, доцент, первый проректор по научной работе, заведующий кафедрой морфологии и патологии, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
E-mail: a.a.supilnikov@reaviz.online; ORCID 0000-0002-1350-0704
Вклад в статью – анализ радиобиологических принципов организации исследования

**Зарубина Елена
Григорьевна**

доктор медицинских наук, профессор, советник ректора по научной работе, директор центра практических навыков, заведующая кафедрой медико-биологических дисциплин, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
ORCID 0000-0002-7161-1226
Вклад в статью – статистическая обработка материала, подготовка выводов

**Истратов Петр
Александрович**

начальник отдела надзора за условиями труда и радиационной безопасностью, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Москве, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-3204-1515
Вклад в статью – формулирование выводов и рекомендаций

Статья поступила 25.11.2022
Одобрена после рецензирования 14.01.2023
Принята в печать 20.02.2023

Received November, 25th 2022
Approved after reviewing January, 14th 2023
Accepted for publication February, 20th 2023

ВЫЯВЛЕНИЕ ШИРОКОГО СПЕКТРА МУТАЦИЙ ГЕНА *BRAF* ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ

А.Н. Тороповский¹, А.Г. Никитин², А.В. Соловьев², Р.М. Хузина², О.Н. Павлова^{2,3}

¹ООО «ЭС ДЖИ», Ульяновск

²ООО «ТЕСТГЕН», Ульяновск

³Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Меланома – агрессивное злокачественное образование кожи и слизистых нейроэпителиальной природы, гетерогенное как по фенотипу, так и по молекулярно-генетическим характеристикам, с высоким риском прогрессирования и неуклонно растущей заболеваемостью примерно на 5 % в год. Развитие меланомы обусловлено как внешними (ультрафиолетовым облучением), так и внутренними факторами, основными среди которых являются мутации в онкогенах и генах-супрессорах опухолей. В 75 % случаев меланомы кожи наблюдается гиперактивация сигнального пути *RAS/RAF/MEK/ERK*, и одним из его ключевых факторов является серин-треониновая киназа, кодируемая геном *BRAF*. Онкогенные мутации *BRAF* имитируют фосфорилирование активационной петли белка, что приводит к нахождению *BRAF* в постоянно активированном состоянии. Последующая работа *MAPK* сигнального пути в безостановочном режиме и потеря отрицательной обратной связи *BRAF* приводят к неконтролируемому росту и пролиферации клеток. Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *BRAF* являются p.V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), на чью долю приходится до 95 % случаев всех *BRAF*-мутантных меланом, и p.V600K (замена валина на лизин), которая может составлять до 20 % случаев и более. Разработка неселективных и селективных ингибиторов мутантного белка *BRAF* делают мутацию в данном гене предиктивным маркером ответа и эффективности применяемой таргетной терапии.

Ключевые слова: меланома, *BRAF*, таргетные препараты.

Для цитирования: Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Соловьев А.В., Хузина Р.М., Павлова О.Н. Выявление широкого спектра мутаций гена *BRAF* для назначения таргетных препаратов для лечения меланомы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):71–76. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.4>

IDENTIFYING A WIDE RANGE OF MUTATIONS IN THE *BRAF* GENE FOR PRESCRIBING TARGETED DRUGS FOR MELANOMA TREATMENT

A.N. Toropovskii¹, A.G. Nikitin², A.V. Solovyev², R.M. Khuzina², O.N. Pavlova^{2,3}

¹"SJI", Ulyanovsk

²TESTGEN, Ulyanovsk

³Samara State Medical University, Samara

Abstract. Melanoma is an aggressive malignancy of the skin and mucosa of neuroepithelial nature, heterogeneous both in phenotype and molecular genetic characteristics, with a high risk of progression and a steadily increasing incidence of about 5% a year. The development of melanoma is due to both external (UV exposure) and internal factors, the main ones being mutations in oncogenes and tumour suppressor genes. Hyperactivation of *RAS/RAF/MEK/ERK* signalling pathway is observed in 75% of skin melanoma cases, and one of its key factors is serine threonine kinase encoded by *BRAF* gene. Oncogenic mutations of *BRAF* mimic the phosphorylation of the activation loop of the protein, which results in *BRAF* being in a permanently activated state. Subsequent operation of the *MAPK* signalling pathway in a non-stop mode and loss of *BRAF* negative feedback leads to uncontrolled cell growth and proliferation. The most common mutations in the *BRAF* gene are p.V600E (valine replacement for glutamic acid), which accounts for up to 95% of all *BRAF*-mutant melanomas, and p.V600K (valine replacement for lysine), which can account for up to 20% of cases or more. Development of non-selective and selective inhibitors of mutant *BRAF* protein make mutation in this gene a predictive marker of response and efficacy of targeted therapy.

Key words: melanoma, *BRAF*, targeted drugs.

Cite as: Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Solovyev A.V., Khuzina R.M., Pavlova O.N. Identifying a wide range of mutations in the *BRAF* gene for prescribing targeted drugs for melanoma treatment. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):71–76. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.4>



Меланома – агрессивное злокачественное образование кожи и слизистых нейроэпителиальной природы, гетерогенное как по фенотипу, так и по молекулярно-генетическим характеристикам, с высоким риском прогрессирования и неуклонно растущей заболеваемостью примерно на 5 % в год [1, 2]. Однако, одновременно с этим наблюдается существенное увеличение общей пятилетней выживаемости пациентов с меланомой, что обусловлено развитием способов диагностики и, соответственно, выявлением заболевания на ранних стадиях [3].

На территории Российской Федерации, по данным за 2018 год, ведущей локализацией меланомы у обоих полов является кожа [4]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения в структуре злокачественных новообразований кожи меланома занимает не более 10 %, будучи ответственной за 80 % летальных исходов среди пациентов этой группы [2], причем смертность от меланомы растёт гораздо быстрее, чем от других злокачественных образований [5].

Большому успеху в области лечения метастатической меланомы мы обязаны разработанным за последние десятилетия таргетным препаратам, первый из которых – ипилимумаб – был разработан более 10 лет назад [6]. За прошедшие десять лет список препаратов, применяемых для лечения меланомы, как запущенных стадий, так и применяемых у пациентов с высоким риском прогрессирования после хирургического лечения, был существенно расширен, что обуславливает необходимость практикующего онколога ориентироваться в принципах их назначения.

Развитие меланомы обусловлено как внешними (ультрафиолетовым облучением), так и внутренними факторами, основными среди которых являются мутации в онкогенах и генах-супрессорах опухолей. В 75 % случаев меланомы кожи наблюдается гиперактивация сигнального пути *RAS/RAF/MEK/ERK* (рис. 1). Одним из его ключевых факторов является серин-треониновая киназа, кодируемая геном *BRAF*. Мутации в гене *BRAF* становятся основополагающими в 40–80 % случаев меланомы кожи. На сегодняшний день известно около 40 соматических мутаций в гене *BRAF* [7]. В 80 % случаев выявляется нуклеотидная замена *T1799A* в 15-м экзоне *BRAF*, приводя-

щая к замене валина на глутаминовую кислоту в 600-м кодоне (*V600E*) [8]. В 20 % случаев мутации кодона-600 представлены заменой *V600K*, редко встречаются замены *V600R/D/M*. Частота мутации *V600K* может достигать 5–10 %, а мутации *V600D* и *V600R* встречаются значительно реже [9].

Учитывая важность этого гиперактивированного пути в развитии меланомы, было разработано несколько ингибиторов *MAPK* для целенаправленного лечения опухолей с мутацией *V600 BRAF*, включая ингибиторы *BRAF* (*BRAFⁱ*; вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб) и ингибиторы *MEK* (*MEKⁱ*; кобиметиниб, траметиниб и биниметиниб). Было показано, что применение *BRAFⁱ* и *MEKⁱ* в качестве отдельных агентов или в комбинации улучшает выживаемость при меланоме и немелкоклеточном раке легкого (НМРЛК).

Данные крупномасштабного секвенирования выявили множество дополнительных «горячих точек» мутаций *BRAF*, существующих за пределами кодона *V600*. Онкогенные мутации *BRAF* имитируют фосфорилирование активационной петли белка, что приводит к нахождению *BRAF* в постоянно активированном состоянии. Последующая работа *MAPK* сигнального пути в безостановочном режиме и потеря отрицательной обратной связи *BRAF* приводят к неконтролируемому росту и пролиферации клеток. Также для мутаций *BRAF* было установлено влияние на способность к тканевой инвазии. В связи с этим появление мутации *BRAF* рассматривается не только как событие, инициирующее неопластическую трансформацию, но и как способствующий дальнейшему прогрессированию механизм биологической адаптации опухолевой клетки.

Недавно была предложена новая система классификации мутаций *BRAF*. Мутации *V600* относятся к классу I мутаций *BRAF* и представляют собой *RAS*-независимые мономеры. Мутации класса II также являются *BRAF*-активирующими, но *RAS*-независимыми димерами. Существует различие между мутациями класса II *BRAF* на основе их местоположения; мутации класса IIa происходят в активационном сегменте (т.е. L597, K601), а мутации класса IIb – в р-петле, богатой глицином (т.е. G464, G469). Класс III состоит из мутаций *BRAF* с «низкой активностью» или подавляющих киназную активность [10].

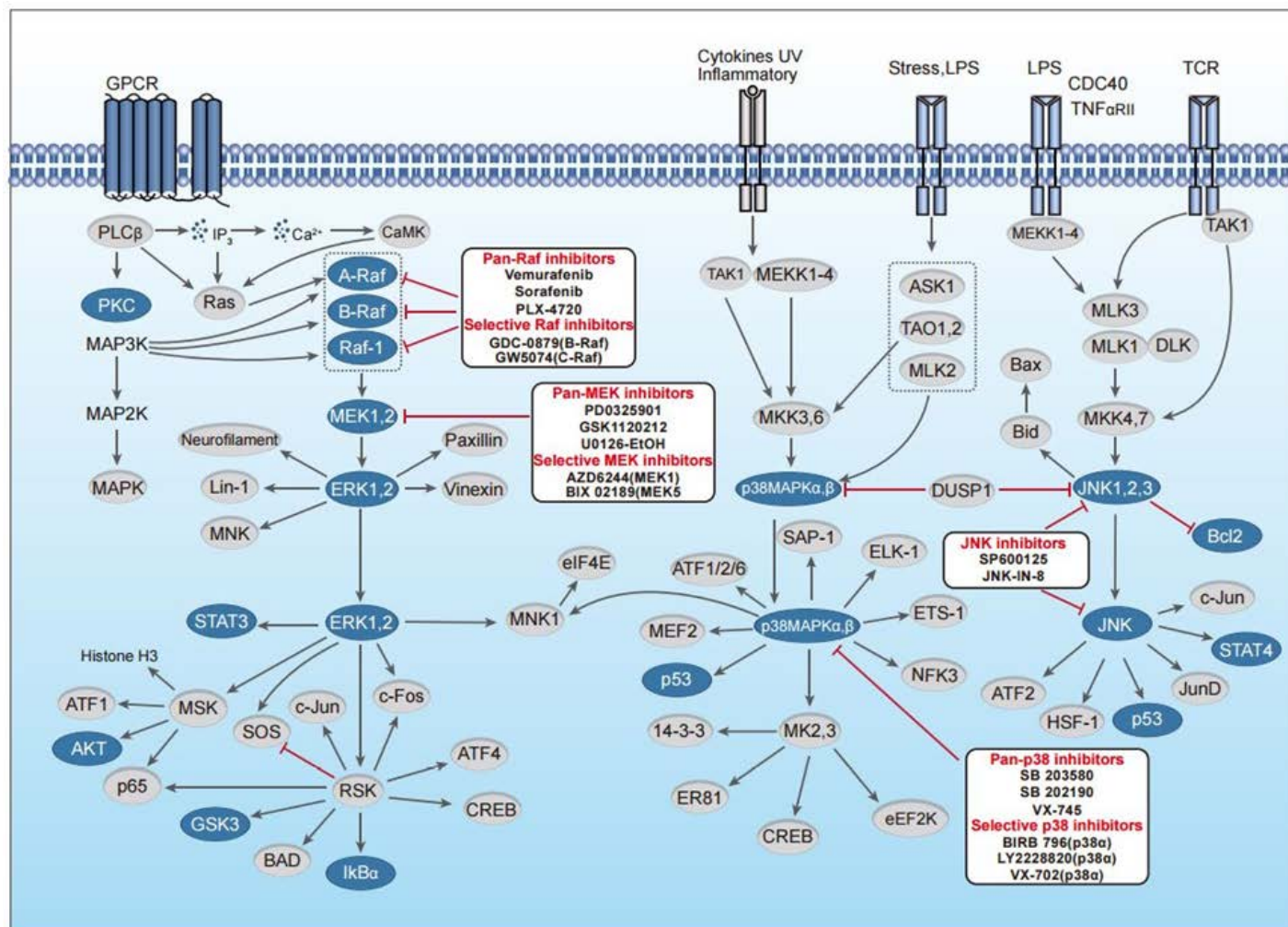


Рисунок 1. Путь MAPK. Источник: <https://www.cancertreatmentsresearch.com/intracellular-pathways-relevant-in-cancer/>
Figure 1. MAPK pathway. Source: <https://www.cancertreatmentsresearch.com/intracellular-pathways-relevant-in-cancer/>

BRAF-мутантная меланома ассоциируется с более молодым возрастом пациентов, отсутствием связи с ультрафиолетовым облучением, локализацией на туловище и высоким числом невусов на теле [11].

Высокая частота мутаций при меланоме может быть связана с особенностями биологии меланоцитов. Наличие данных драйверных мутаций в этих клетках определяет потенциальную чувствительность опухолей к таргетной терапии. А-меланоцитстимулирующий гормон и другие родственные проопиомеланокортин-производные пептиды являются важнейшими регуляторами биологии меланоцитов, которые связываются с рецептором меланокортина I, повышая уровень циклического АМФ, что приводит к увеличению пролиферации и меланогенеза в ответ на УФ-излучение. Этот цАМФ-зависимый сигнальный каскад активирует *BRAF* и

впоследствии *ERK9*. Это основной специфический для меланоцитов сигнальный путь, контролирующий пролиферацию и дифференцировку [12].

Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *BRAF* являются p.V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), на чью долю приходится до 95 % случаев всех *BRAF*-мутантных меланом, и p.V600K (замена валина на лизин), которая может составлять до 20 % случаев и более. Согласно исследованию, проведенному в Институте меланомы (Австралия) A. Menzies, M. S. Carlino и соавт. в 2012 г., мутантные V600E меланомы имели более высокую долю локализации на конечностях, а мутантные меланомы V600K более часто встречались на коже головы и шеи. Также было установлено, что распространённость мутации *BRAF* обратно пропорциональна возрасту: так, молодые

пациенты с метастатической меланомой имели более высокую распространённость мутации **BRAF** с преобладанием **V600E** генотипа, тогда как у пациентов пожилого возраста отмечалась меньшая распространённость мутации **BRAF** с большей долей генотипов, отличных от **V600E** (преимущественно **V600K**). Кроме того, ряд исследований показывает наличие связи между **V600K** генотипом и наличием хронического солнечного повреждения: возможно, что этиология меланомы **V600K** отличается от меланомы **V600E**, и, в отличие от последней, хроническое солнечное повреждение может играть важную роль в её патогенезе [13].

Разработка неселективных и селективных ингибиторов мутантного белка **BRAF** делают мутацию в данном гене предиктивным маркером ответа и эффективности применяемой таргетной терапии.

Однако практически у всех пациентов, получающих лечение ингибиторами **B-RAF**, развивается лекарственная устойчивость, приводящая к клиническим рецидивам. Выявленные до сих пор гетерогенные механизмы приобретенной устойчивости к **BRAF** относятся к общим **MAPK**-редуцирующим, **AKT**-зависимым (Serine/threonine protein kinase) или **MAPK**-реактивирующим путям. Вопреки ожиданиям, вторичные мутации **V600E B-RAF** не были обнаружены для объяснения приобретенной устойчивости к **B-RAF**, что позволяет предположить, что механизмы обхода **V600E BRAF** являются основным способом реактивации пути **ERK** (extracellular signal-regulated kinase) [14].

Однако комбинация кобиметиниба с вемурафенибом улучшает выживаемость без прогрессирования по сравнению с плацебо и вемурафенибом у ранее не леченных пациентов с **BRAF(V600)**-мутантной распространённой меланомой. Исследование, проведенное Hoffmann-La Roche, показало, что у взрослых пациентов с гистологически подтверждённой **BRAF (V600)** мутацией неоперабельной меланомой IIIС или IV стадии одновременное применение ингибиторов **BRAF** и ингибиторов **MEK** увеличивает безрецидивную выживаемость до 12–3 месяцев для комбинации кобиметиниб и вемурафениб по сравнению с 7–2 месяцами для плацебо и вемурафениба. Это же исследование показывает увеличение до 22–3 месяцев для группы пациентов, получавшей кобиметиниб и вемурафениб, против 17–4 месяцев для плацебо и вемурафениба [15].

У 5–10 % пациентов с **BRAF**-мутацией обнаруживаются варианты, отличные от **p.V600E/K**. Несмотря на то, что большинство из них сопровождаются активацией **MAPK**, их прогностическая и предиктивная роли в настоящее время до конца не выяснены (табл. 1) [14–16]. Редкие мутации, затрагивающие кодоны 600 или 601 гена **BRAF**, а также мутация **p.L597R** потенциально чувствительны к комбинации **BRAF** + **MEK** или к монотерапии **MEK**-ингибиторами [16].

Таблица 1. Список мутаций 600 кодона гена **BRAF**, определяемый с помощью набора **BRAF** Ryro Kit (Qiagen, Германия)

Table 1. List of 600 codon **BRAF** mutations determined using the **BRAF** Ryro Kit (Qiagen, Germany)

Мутация	Замена нуклеотидов	Замена валина	COSMIC ID
V600E	1799T > A	Глутаминовая кислота	476
V600K	1798_1799 GT > AA	Лизин	473
V600M	1798G > A	Метионин	1130
V600D	1799_1800 TG > AT	Аспарагиновая кислота	477
V600R	1798_1799 GT > AG	Аргинин	474
V600E complex	1799_1800 TG > AA	Глутаминовая кислота	475
V600A	1799T > C	Аланин	18443
V600G	1799T > G	Глицин	6137

Обращает на себя внимание тот факт, что примерно 5 % пациентов имеют редкие мутации в 600 кодоне, и это важно учитывать при выборе тест-системы, с помощью которой тестируются образцы, поскольку во многих коммерческих наборах возможна детекция лишь двух наиболее частых мутаций. Тем не менее эти мутации патогенетические и также отвечают на терапию ингибиторами киназ. Таким образом, очевидна потребность клинического внедрения и расширения возможностей технологии молекулярно-генетического тестирования для эф-

фективного принятия решений о назначении молекулярно-направленной терапии онкологических больных. При этом необходима оптимизация подходов на основе учёта популяционной специфики, объективных условий, связанных с наличием внутриопухолевой гетерогенности, а также организационно-технических возможностей. Всё это внесет значимый вклад в совершенствование молекулярно-генетической диагностики в онкологии.

Литература/References

- 1 Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013;132:385–400. <https://doi.org/10.1002/ijc.2761>
- 2 Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. *Scientifica*. 2013;635203.
- 3 Thomas L., Tranchand P., Berard F. et al. Semiological value of ABCDEcriteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology (Basel)*. 1998; 197: 11–17. <https://doi.org/10.1159/000017969>
- 4 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020:252. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Scientific Research Institute of Radiology, branch of NMRC of Radiology, Ministry of Health of Russia. 2020:252. (In Russ)]
- 5 Lens M.B., Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2004;150:179–185
- 6 Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- 7 Davies MA, Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene*. 2010;29(41):5545–5555.
- 8 Davies H., Bignell G. R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–954.
- 9 Кит О.И., Водолажский Д.И., Златник Е.Ю., Ефимова И.Ю., Кочуев С.С., Пржедецкий Ю.В. Ассоциация мутационного статуса гена BRAF и клинико-морфологических особенностей меланомы кожи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;3. [Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Zlatnik E.Yu., Efimova I.Yu., Kochuev S.S., Przhedetsky Y.V. Association of mutation status of BRAF gene and clinical and morphological features of skin melanoma. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;3. (In Russ)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-mutatsionnogo-statusa-gena-braf-i-kliniko-morfologicheskikh-osobennostey-melanomy-kozhi>
- 10 Dankner M., Lajoie M., Moldoveanu D., Nguyen T.T., Savage P., Rajkumar S. et al. Dual MAPK Inhibition Is an Effective Therapeutic Strategy for a Subset of Class II BRAF Mutant Melanomas. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6483–6494. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3384>
- 11 Menzies A.M., Haydu L.E., Visintin L., Carlino M.S., Howle J.R., Thompson J.F. et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K BRAF-Mutant Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3242–3249. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0052>
- 12 Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S. et al. Mutations of the BRAF Gene in Human Cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>
- 13 Menzies A.M., Haydu L.E., Visintin L., Carlino M.S., Howle J.R., Thompson J.F. et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K BRAF-Mutant Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3242–3249. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0052>
- 14 Shi, H., Moriceau, G., Kong, X., Lee, M., Lee, H., Koya, R., Ng, C., Chodon, T., Scolyer, R.A., Dahlan, K.B., Sosman, J.A., Kefford, R.F., Long, G.V., Nelson, S.F., Ribas, A., & Lo, R.S. Melanoma whole exome sequencing identifies V600EB-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nature communications*. 2012;3:724–724.
- 15 Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Di Giacomo A.M. et al. Cobimetinib Combined with Vemurafenib in Advanced BRAF(V600)-Mutant Melanoma (coBRIM): Updated Efficacy Results from a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–1260. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X)
- 16 Зарецкий А.Р., Демидов Л.В., Самойленко И.В. Биомаркеры при метастатической меланоме кожи: можем ли мы точнее выбирать тактику лечения наших пациентов? *Медицинский совет*. 2021;9:48–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-48-63> [Zaretsky A.R., Demidov L.V., Samoilenko I.V. Biomarkers in metastatic skin melanoma: can we choose treatment tactics more accurately for our patients? *Medical Advice*. 2021;9:48–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-48-63> (In Russ)]

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является заведующей редакцией журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Тороповский Андрей Николаевич кандидат медицинских наук, генеральный директор, ООО «ЭС ДЖИ», Ульяновск, Россия
E-mail: director@testgen.ru

ORCID 0000-0001-9779-5708

Вклад в статью 20 % – определение задач и дизайна исследования

Никитин Алексей Георгиевич кандидат биологических наук, советник по науке ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия
ORCID 0000-0001-9762-3383

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

Соловьев Алексей Вячеславович руководитель отдела ПЦР-разработок ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия
ORCID 0000-0002-4837-2554

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

Хузина Рузалия Маратовна младший научный сотрудник ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия
ORCID 0000-0003-2993-4045

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

Павлова Ольга Николаевна доктор биологических наук, доцент научный сотрудник ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия
заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: casiopeya13@mail.ru

ORCID 0000-0002-8055-1958

Вклад в статью 20 % – подведение итогов исследования, формулирование выводов

Статья поступила 25.12.2022

Одобрена после рецензирования 02.02.2023

Принята в печать 06.02.2023

Received December, 24th 2022

Approved after reviewing February, 2th 2023

Accepted for publication February, 6th 2023

АНАЛИЗ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ТРОБОЭМБОЛИИ ЛЁГочНОЙ АРТЕРИИ

А.Г. Пронин^{1, 2}, Н.Ю. Сивохина², М.А. Гончаров²

¹Московский медицинский университет «Реавиз», Москва

²Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва

Резюме. На сегодняшний день актуальным является поиск наиболее информативных диагностических и прогностических эхокардиографических критериев тромбоэмболии лёгочной артерии. **Цель:** провести критический анализ общепринятых эхокардиографических критериев тромбоэмболии лёгочной артерии для установления наиболее значимых из них при определении тяжести и исходов заболевания. **Материал и методы.** В исследование были включены 42 пациента с тромбоэмболией лёгочной артерии со смертельным исходом, 51 пациент с гемодинамически не стабильным и 193 с гемодинамически стабильным течением заболевания. Проведена оценка распространённости общепринятых эхокардиографических критериев перегрузки правых отделов сердца с последующим установлением их значимости для определения тяжести течения заболевания и прогнозирования его исходов. **Результаты.** Установлено, что среди общепризнанных эхокардиографических критериев наиболее значимыми для определения тяжести течения тромбоэмболии лёгочной артерии и её исходов являются: увеличение отношения базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1, повышение систолического давления в лёгочной артерии более 55 мм рт. ст., дискинезия свободной стенки правого желудочка, уплощение межжелудочковой перегородки, снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см. Однако все они, кроме последнего, обладают не высокими чувствительностью и специфичностью. Установлена значимость недооценённого в настоящее время в качестве прогностического показателя эхокардиографии ударного объёма сердца. Определено, что его снижение менее 45 мл коррелировало с гемодинамической нестабильностью течения заболевания, а менее 35 мл – было сопряжено со смертельным исходом. Данный показатель имел высокие диагностические характеристики. **Заключение.** Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см и уменьшение ударного объёма сердца менее 45 мл являются самыми значимыми показателями эхокардиографии при оценке тяжести и прогноза тромбоэмболии лёгочной артерии.

Ключевые слова: тромбоэмболия лёгочной артерии, эхокардиография, тяжесть заболевания, прогноз исходов, ударный объём сердца.

Для цитирования: Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю., Гончаров М.А. Анализ эхокардиографических критериев тромбоэмболии лёгочной артерии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):77–84. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.5>

ANALYSIS OF ECHOCARDIOGRAPHIC CRITERIA FOR PULMONARY EMBOLISM

A.G. Pronin^{1, 2}, N.Y. Sivokhina², M.A. Goncharov²

¹Moscow Medical University "Reaviz", Moscow

²National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow

Abstract. To date, the search for the most informative diagnostic and prognostic echocardiographic criteria for pulmonary embolism is relevant. **Aims.** To conduct a critical analysis of the generally accepted echocardiographic criteria for pulmonary embolism in order to establish the most significant of them in determining the severity and outcomes of the disease. **Materials and methods.** The study included 42 patients with fatal pulmonary embolism, 51 patients with hemodynamically unstable and 193 with hemodynamically stable course of the disease. The prevalence of generally accepted echocardiographic criteria for overload of the right heart was assessed, followed by their significance for determining the severity of the disease and predicting its outcomes. **Results.** It was found that among the generally recognized echocardiographic criteria, the most significant for determining the severity of pulmonary embolism and its outcomes are: an increase in the ratio of basal sizes of the right and left ventricles more than 1.1, an increase in systolic pressure in the pulmonary artery more than 55 mm Hg, dyskinesia of the free wall of the right ventricle, flattening of the interventricular septum, a decrease in systolic excursion the plane of the tricuspid valve is less than 1.6 cm. However, all of them, except the last one, do not have high sensitivity and specificity. The significance of the currently underestimated cardiac stroke volume as a prognostic indicator of echocardiography has been established. It was determined that its decrease of less than 45 ml correlated with hemodynamic instability of the course of the disease, and less than 35 ml was associated with a fatal outcome. This indicator had high diagnostic characteristics. **Conclusion.** A decrease in the systolic excursion of the tricuspid valve plane of less than 1.6 cm and a decrease in the stroke volume of the heart of less than 45 ml are the most significant indicators of echocardiography in assessing the severity and prognosis of pulmonary embolism.



Key words: pulmonary embolism, echocardiography, severity of the disease, prognosis of outcomes, stroke volume of the heart.

Cite as: Pronin A.G., Sivokhina N.Y., Goncharov M.A. Analysis of echocardiographic criteria for pulmonary embolism. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):77–84. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1>. CLIN.5

Введение

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) – это заболевание, характеризующееся высокой распространённостью и летальностью. Ежегодная заболеваемость ТЭЛА колеблется в диапазоне от 300 тыс. до 600 тыс. случаев в мире, а смертность в общей популяции составляет 2,1–6,2 % [1–4].

Для своевременной диагностики тромбоэмболии лёгочной артерии, определения её тяжести течения и выбора объёма терапии немаловажную роль играют признаки перегрузки правых отделов сердца, выявляемые при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [5, 6]. К ним относятся: увеличение размера правого желудочка и, в большей степени, увеличение отношения его базальных размеров к размерам левого желудочка более 0,9; дискинезия свободной стенки правого желудочка при сохранённой подвижности верхушки; уплощение межжелудочковой перегородки; расширение нижней полой вены более 20 мм со снижением её коллабирования при дыхании; одновременное ускорение выброса крови в лёгочную артерию менее 60 мс с максимальным систолическим градиентом на трикуспидальном клапане менее 60 мм рт. ст.; мобильный тромб в правых отделах сердца; снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см [7–9]. Каждый из представленных ЭхоКГ критериев имеет неблагоприятное прогностическое значение, но практически все они обладают не выраженными диагностическими характеристиками. Максимальные чувствительность и специфичность имеют место для дискинезии свободной стенки правого желудочка при сохранённой подвижности верхушки и снижения систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см (табл. 1) [10–12].

В связи с ещё более недостаточной эффективностью клинических и лабораторных методов верификации ТЭЛА и определения степени её тяжести, многие исследователи продолжают считать установление новых высокочувствительных и специфичных ЭхоКГ критериев заболевания перспективным направлением [1, 8, 13, 14].

Таблица 1. Диагностические характеристики ЭхоКГ критериев ТЭЛА [10–12]

Table 1. Diagnostic characteristics of echocardiography of the PE criteria

Параметр	Диагностическая характеристика	
	Чувствительность	Специфичность
Дисфункции правого желудочка	61–81 %	51–56 %
Отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 0,9	39–84 %	68–78 %
Дискинезия правого желудочка	77 %	94 %
Сниженная систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см	59–100 %	81–90 %
Мобильный тромб в правых отделах сердца	20–33 %	96–97 %

Цель исследования: провести критический анализ общепринятых эхокардиографических критериев тромбоэмболии лёгочной артерии для установления наиболее значимых из них при определении тяжести и исходов заболевания.

Материалы и методы

Проанализировано течение тромбоэмболии лёгочной артерии у 286 пациентов высокого и умеренного рисков ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов, находившихся на стационарном лечении с 2010 по 2022 гг. Из них у 42 пациентов, со-

ставивших первую группу сравнения, исходом заболевания стала смерть (ТЭЛА со смертельным исходом). Мужчин было 18 человек, женщин – 24. Возраст пациентов колебался от 34 до 92 лет, средний возраст составил $66,5 \pm 12,0$ года. По шкале Pesí, используемой нами для оценки тяжести течения заболевания ввиду учёта в ней большего количества значимых для ТЭЛА клинических характеристик, вероятность ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти у 38,1 % пациента была на уровне 4-го класса, у 61,9 % – 5-го класса.

Выжившие пациенты были распределены в группы с гемодинамически значимым (ТЭЛА гемо-

динамически значимая) и гемодинамически стабильным (ТЭЛА гемодинамически стабильная) течением заболевания.

Гемодинамически значимая ТЭЛА была у 51 пациента. Мужчин было 23 человека, женщин – 28. Возраст пациентов колебался от 27 до 84 лет, средний возраст составил $62,6 \pm 11,8$ года. По шкале Pesí 3-й, 4-й и 5-й классы риска ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти были у 17,7 %, 72,5 %, 9,8 % человек соответственно.

ТЭЛА с гемодинамически стабильным течением была у 193 пациентов. Мужчин было 108 человек, женщин – 85. Возраст их колебался в диапазоне от 23 до 95 лет, средний возраст составил $64,7 \pm 13,6$ года. По шкале Pesí 3-й, 4-й и 5-й классы ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти были у 48,2 %, 40,9 %, 10,9 % человек соответственно.

Выполнение в первые сутки госпитализации всем пациентам в возрасте 18 лет и старше, общеклинических и биохимических исследований крови, в том числе определение плазменных концентраций тропонина и Д-димера, электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей, КТ-ангиопульмонографии, являлось критерием включения пациентов в исследование. При несоблюдении представленных условий или выполнении их в не полном объёме пациенты из исследования исключались.

Группы были сопоставимы по уровню проксимальной окклюзии лёгочного артериального русла, объёму его поражения, давности развития ТЭЛА и сопутствующим заболеваниям. Лечение пациентов осуществлялась согласно стратификации риска ранней смерти от ТЭЛА Европейского общества кардиологов.

При помощи методов описательной статистики в исследуемых группах проведена оценка распространённости ЭхоКГ критериев с последующим их сравнительным анализом. Значимость каждого параметра определялась установлением корреляционной зависимости, отношения шансов и диагностических характеристик.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы «Statistica 10».

Результаты

Проведя сравнение распространённости ЭхоКГ критериев ТЭЛА установлено, что наиболее часто у пациентов со смертельным исходом и гемодинамически значимым течением заболевания регистрировались снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см и повышение систолического давления в лёгочной артерии более 30 мм рт. ст. При этом установлено, что у пациентов первой и второй групп статистически достоверно чаще ($p < 0,01$) регистрировалось систолическое давление в лёгочной артерии более 55 мм рт. ст. (табл. 2).

При сравнении распространённости отношения базальных размеров правого и левого желудочков более 0,9, наличия дискинезии свободной стенки правого желудочка, уплощения межжелудочковой перегородки, расширения нижней полой вены более 20 мм с отсутствием её коллабирования при дыхании на 50 % и более, трикуспидальной регургитации 2 степени и выше, даже при их детализации, статистически достоверных различий не установлено. Так же установлено, что у 13,6 % пациентов, не зависимо от группы сравнения, снижение коллабирования нижней полой вены при дыхании 50 % и более было без её расширения.

При сравнении средних значений отношения базальных размеров правого и левого желудочков была установлена статистически достоверная разница ($p < 0,01$) в пользу пациентов первой и второй групп при его повышении более 1,1, что было подтверждено и анализом распространённости данного значения. Так, у пациентов с ТЭЛА со смертельным исходом и гемодинамически значимым течением отношение базального размера правого и левого желудочков более 1,1 было в 57,1 % и 43,1 % случаев против 8,8 % у пациентов группы с гемодинамически стабильной ТЭЛА, что позволяет считать данное значение пороговым.

Ещё одним значимым прогностическим показателем для пациентов первой и второй групп было снижение уровня ударного объёма. Причем, закономерно, чем ниже был уровень данного параметра, тем более значимо и угрожающе протекало заболевание. Так у 69 % пациентов с гемодинамически значимой ТЭЛА этот показатель был менее 45 мл, а у 66,7 % пациентов группы ТЭЛА со смертельным исходом – менее 35 мл.

Таблица 2. Распространённость ЭхоКГ критериев ТЭЛА у пациентов со смертельным исходом, нестабильной и стабильной гемодинамикой**Table 2.** Prevalence of echocardiography criteria in fatal pulmonary embolism, unstable and stable hemodynamics

ЭхоКГ критерии ТЭЛА	Группа пациентов			p ₁	p ₂	p ₃
	ТЭЛА со смертельным исходом (n = 42)	ТЭЛА гемодинамически значимая (n = 51)	ТЭЛА гемодинамически стабильная (n = 193)			
Размеры правого желудочка в 4-камерной позиции, см	4,4 ± 1,1	4,35 ± 0,64	4,32 ± 0,53	0,79	0,48	0,73
Отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 0,9	61,8 %	58,8 %	58 %	0,77	0,65	0,92
Среднее значение отношения базальных размеров правого и левого желудочков	1,1 ± 0,13	1,16 ± 0,15	0,96 ± 0,17	0,04	< 0,01	< 0,01
Дискинезия правого желудочка	4,8 %	9,8 %	6,2 %	0,37	0,73	0,37
Дилатация правого предсердия более 65 мл	40,5 %	60,7 %	79,8 %	0,06	< 0,01	< 0,01
Лёгочная гипертензия более 30 мм рт. ст.	100 %	92,2 %	67,9 %	0,07	< 0,01	< 0,01
Лёгочная гипертензия более 55 мм рт. ст.	57,1 %	74,5 %	31,6 %	0,08	< 0,01	< 0,01
Среднее значение систолического давления в лёгочной артерии, мм рт. ст.	54,3 ± 19,5	57,9 ± 13,5	58,5 ± 15,6	0,29	0,13	0,8
Трикуспидальная регургитация 2 степени	26,1 %	23,5 %	15 %	0,82	0,09	0,15
Трикуспидальная регургитация 3 степени	19,1 %	15,7 %	15 %	0,67	0,51	0,9
Уплотнение межжелудочковой перегородки	31 %	15,7 %	25,4 %	0,42	0,08	0,15
Расширение нижней полой вены более 20 мм с отсутствием коллабироваия её на вдохе на 50 % и более	40,5 %	45,1 %	35,2 %	0,66	0,52	0,19
Среднее значение ударного объёма сердца, мл	29,6 ± 4,6	42,8 ± 10,1	65,9 ± 8,3	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см	21,4 %	15,7 %	2,1 %	0,48	< 0,01	< 0,01

Примечание: сравнение распространенности ЭхоКГ критериев ТЭЛА у пациентов: p₁ – первой и второй групп сравнения; p₂ – первой и третьей групп сравнения; p₃ – второй и третьей групп сравнения.

Таким образом, по результатам сравнительного анализа распространённости и средних значений ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца можно утверждать, что для развития гемодинамически значимой ТЭЛА, в том числе угрожающей смертельным исходом, характерны следующие показатели: увеличение отношения базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1, повышение систолического давления в лёгочной артерии более 55 мм рт. ст., снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см и уменьшение ударного объёма сердца менее 45 мл. Значимость этих параметров для тяжести течения заболевания и его исходов была подтверждена при проведении анализа корреляционной зависимости, при котором также, несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы в группах сравнения при анализе распространённости, была установлена взаимосвязь с наличием дискинезии свободной стенки правого желудочка и уплотнения межжелудочковой перегородки.

Установлены статистически значимые сильные взаимосвязи между пятым классом вероятности ранней смерти от ТЭЛА по шкале Pesì со следующими ЭхоКГ критериями: снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см ($r = 0,9$), снижение ударного объёма сердца менее 45 мл ($r = 0,81$), уплотнение межжелудочковой перегородки ($r = 0,76$). Умеренная корреляция – при наличии отношения базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1 ($r = 0,69$), дискинезии правого желудочка ($r = 0,67$), повышения систолического давления в лёгочной артерии более 55 мм рт. ст. ($r = 0,67$). Также установлена менее выраженная корреляция этих и остальных исследуемых параметров с более низкими классами. Остальные параметры не обладали значимой корреляционной зависимостью ни с одним из классов риска ранней смерти от ТЭЛА по шкале Pesì (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа ЭхоКГ признаков перегрузки правых отделов сердца и вероятности развития ранней ТЭЛА-

ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов, закономерно установлено, что все ЭхоКГ симптомы имели отрицательную зависимость с низким риском смерти. У пациентов с высокой и умеренно-высокой вероятностью высокая корреляция была установлена со снижением ударного объёма сердца менее 35 мл за одну систолу ($r = 0,93$ и $r = 0,77$ соответственно), значимая – со снижением систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см ($r = 0,87$ и $r = 0,71$ соответственно), уплотнением межжелудочковой перегородки

($r = 0,71$ и $r = 0,7$ соответственно), повышением систолического давления в лёгочной артерии более 55 мм рт. ст. ($r = 0,69$ и $r = 0,68$ соответственно), отношением базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1 ($r = 0,58$ и $r = 0,59$ соответственно), дискинезией правого желудочка ($r = 0,59$ и $r = 0,53$ соответственно). У пациентов с умеренно-низким риском ни по одному из ЭхоКГ показателей дисфункции правого желудочка не установлено значимой корреляционной зависимости (табл. 4).

Таблица 3. Корреляционная зависимость ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца и классов вероятности ранней смерти по шкале Pesi

Table 3. Correlation dependence of echocardiography criteria for overload of the right parts of the heart and the probability classes of early death on the Pesi scale

ЭхоКГ критерий ТЭЛА	Класс пациентов по шкале Pesi				
	Класс 1	Класс 2	Класс 3	Класс 4	Класс 5
Отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1	-0,59	-0,42	0,23	0,57	0,69
Дискинезия правого желудочка	-0,67	0,21	0,34	0,42	0,67
Дилатация правого предсердия более 65 мл	-0,46	-0,51	0,39	0,51	0,4
Лёгочная гипертензия более 55 мм рт. ст.	-0,88	-0,62	0,27	0,43	0,58
Трикуспидальная регургитация 2 ст. и выше	0,21	0,31	0,38	0,31	0,34
Расширение нижней полой вены более 20 мм	-0,38	0,23	0,36	0,43	0,28
Уплотнение межжелудочковой перегородки	-0,32	-0,26	0,12	0,43	0,76
Отсутствие коллабирования нижней полой вены на вдохе на 50 % и более	-0,73	-0,39	0,1	0,24	0,39
Снижение ударного объёма сердца менее 45 мл	-0,78	-0,66	0,3	0,73	0,81
Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см	-0,96	-0,92	0,2	0,56	0,9

Примечание: выделенные значения имеют статистическую значимость ($p < 0,01$).

Таблица 4. Корреляционная зависимость ЭхоКГ симптомов перегрузки правых отделов сердца и риска ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов

Table 4. Correlation of echocardiography symptoms of overload of the right heart and the risk of PE-associated death according to the criteria of the European Society of Cardiology

ЭхоКГ критерий ТЭЛА	Вероятность ТЭЛА-ассоциированной смерти			
	Высокий риск	Умеренно-высокий риск	Умеренно-низкий риск	Низкий риск
Отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1	0,58	0,59	0,33	-0,62
Дискинезия правого желудочка	0,59	0,53	0,23	-0,59
Дилатация правого предсердия более 65 мл	0,22	0,14	0,12	-0,41
Лёгочная гипертензия более 55 мм рт. ст.	0,69	0,68	-0,56	-0,99
Трикуспидальная регургитация 2 ст. и выше	0,34	0,38	0,32	-0,86
Расширение нижней полой вены более 20 мм	0,29	0,25	0,18	-0,36
Уплотнение межжелудочковой перегородки	0,71	0,70	0,12	-0,51
Отсутствие коллабирования нижней полой вены на вдохе на 50 % и более	0,34	0,39	0,18	-0,67
Снижение ударного объёма сердца менее 45 мл	0,93	0,77	0,34	-0,92
Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см	0,87	0,71	0,4	0,2

Примечание: выделенные значения имеют статистическую значимость ($p < 0,01$).

При проведении анализа отношения шансов было установлено, что риск развития смерти в порядке убывания вероятности повышают следующие ЭхоКГ показатели: снижение ударного объёма сердца менее 35 мл, отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1, снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см, уплощение межжелудочковой перегородки, дискинезия свободной стенки правого желудочка. Для развития гемодинамически значимой ТЭЛА в порядке убывания значимость имели следующие ЭхоКГ показатели: снижение ударного объёма сердца менее 45 мл, отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1, уплощение межжелудочковой перегородки, снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см, систолическое давление в лёгочной артерии более 55 мм рт. ст. (табл. 5).

Таблица 5. Значимость ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов сердца для ТЭЛА со смертельным исходом и гемодинамически не стабильным течением заболевания

Table 5. The significance of echocardiographic criteria for overload of the right parts of the heart for PE with a fatal outcome and hemodynamically unstable course of the disease

ЭхоКГ критерий	Показатели		
	р	ОШ	95 % ДИ
Значимость для ТЭЛА со смертельным исходом			
Снижение ударного объёма сердца менее 35 мл	< 0,01	72,6	7,8–81,1
Отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1	< 0,01	16,4	1,9–46,2
Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см	< 0,01	12,9	1,6–101,4
Уплощение межжелудочковой перегородки	< 0,01	11,4	2,9–44,9
Дискинезия правого желудочка	0,04	4,7	0,6–12,8
Значимость для ТЭЛА с нестабильным течением			
Снижение ударного объёма сердца менее 45 мл	< 0,01	44,6	2,9–48,2
Отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1	0,01	4,16	1,12–12,52
Уплощение межжелудочковой перегородки	0,003	3,09	1,2–29,28
Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см	0,02	1,8	1,1–6,5
Лёгочная гипертензия более 55 мм рт. ст.	0,03	1,1	1,4–9,71

Таблица 6. Диагностические характеристики ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов при ТЭЛА для оценки гемодинамической стабильности пациентов и наступления смерти

Table 6. Diagnostic characteristics of echocardiography criteria for overload of the right parts in PE to assess the hemodynamic stability of patients and the onset of death

Параметр	Диагностическая характеристика			
	Смертельный исход		Гемодинамическая нестабильность	
	Чувствительность	Специфичность	Чувствительность	Специфичность
Отношение базальных размеров правого и левого желудочков более 1,1	67,3 %	75,4 %	70,4 %	82,6 %
Дискинезия правого желудочка	67,3 %	88,2 %	69,4 %	76,3 %
Уплощение межжелудочковой перегородки	74,1 %	82,6 %	31,1 %	21,6 %
Систолическое давление в лёгочной артерии более 55 мм рт. ст.	77,2 %	68,3 %	66,1 %	57,5 %
Трикуспидальная регургитация 2 ст. и выше	63,8 %	59,4 %	70,7 %	57 %
Дилатация правого предсердия более 65 мл	51,4 %	47,2 %	67,3 %	71,9 %
Расширение нижней полой вены более 20 мм	56,8 %	62,7 %	73,4 %	81,1 %
Ударный объём сердца менее 45 мл	85,1 %	91,9 %	98,8 %	98,2 %
Ударный объём сердца менее 35 мл	96,7 %	97,8 %	98,4 %	98,7 %
Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см	72,2 %	66,1 %	64,3 %	89,6 %

Обсуждения

Поведя сравнение полученных в результате исследования данных, нами установлены не высокие диагностические характеристики для всех общепринятых эхокардиографических критериев перегрузки правых отделов сердца при тромбозу лёгочной артерии для определения тяжести её течения. Полученные результаты были в тех же диапазонах, что и отражённые в доступной литературе [10, 12]. Подтверждена диагностическая и прогностическая значимость снижения систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см как одного из самых информативных показателей. Нами, так же как и другими исследователями, получены высокие чувствительность и специфичность для данного параметра [11].

Установлена при сравнительном, корреляционном анализе и определении отношения шансов высокая значимость такого мало используемого и недооценённого в клинических рекомендациях показателя эхокардиографии, как ударный объём сердца [2, 5, 10]. Определены его пороговые зна-

чения, ассоциированные с тяжестью течения и исходами заболевания. Значимость данного параметра была доказана и высокими показателями чувствительности и специфичности составлявшими 85,1–98,8 % и 91,9–98,7 % соответственно.

Установленная значимость в определении тяжести течения ТЭЛА и прогнозировании её исходов для ударного объёма сердца создаёт огромные перспективы при разработке новых высокоинформативных ЭхоКГ критериев дисфункции правого желудочка. Например, учитывая, что по законам физиологии объёмы крови, выбрасываемые в лёгочную артерию и аорту равны, возможны попытки создания новой формулы вычисления давления в лёгочном стволе.

Выводы

Снижение систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана менее 1,6 см и уменьшение ударного объёма сердца менее 45 мл являются самыми значимыми показателями эхокардиографии при оценке тяжести и прогноза тромбозу лёгочной артерии.

Литература/References

- 1 Муллова И.С., Чаулин А.М., Свечков Н.А. и др. Экспериментальные модели тромбозу лёгочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1S):4887. [Mullova I.S., Chaulin A.M., Svechkov A.I., et al. Experimental models of pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1S):4887. (In Russ)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4887>
- 2 Konstantinides S., Meyer G., Becattini C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020;41;543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- 3 Димитриева О.В., Бусалаева Е.И., Васильева Н.П. и др. Тромбозу лёгочной артерии в реальной клинической практике. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;4;7–26. [Dimitrieva O.V., Busalaeva E.I., Vasilieva N.P. et al. Pulmonary thrombosis in real clinical practice. *Transbaikalian medical bulletin*. 2020;4;17–26. (In Russ)].
- 4 Макарова Н.В., Бусалаева Е.И., Туйзарова И.А., Визе-Хрипунова М.А. Сложности диагностики тромбозу лёгочной артерии в клинической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;3:35–42. [Makarova N.V., Busalaeva E.I., Tuyzarova I.A., Vize-Khripunova M.A. Slozhnosti diagnostiki tromboembolii legochnoy arterii v klinicheskoy praktike [Pulmonary embolism: Challenges in clinical diagnosis]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022;3:35–42. (In Russ)]. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-3-35-42>
- 5 Затевахин И.И., Кириенко А.И., Стойко Ю.М. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12(3):146–240. [Zatevakhin I.I., Kiriienko A.I., Stoiko Yu. M., et al. Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Disease: Guidelines of Russian Phlebological Association. *Flebologiya*. 2018;12(3):146–240. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/flebo20187031146>
- 6 Кочмарева Е.А., Кокорин В.А., Волкова А.Л. и др. Предикторы краткосрочных осложнений тромбозу лёгочной артерии высокого и промежуточного риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;9:7–12. [Kochmareva E.A., Kokorin V.A., Volkova A.L. et al. Predictors of short term outcomes in high and moderate risk pulmonary thromboembolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;9:7–12. (In Russ)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-7-12>
- 7 Barco S., Mahmudpur S.H., Plunketka B. et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;11:902–910. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy873>
- 8 Нетьлько Ю.Э., Тетерина М.А., Писарюк А.С. и др. Прогностическое значение эхокардиографических параметров у пациентов с тромбозу лёгочной артерии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):52–56. [Netylko J., Teterina

- М., Pisaryuk A. et al. Prognostic value of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;30(3):52–56 (In Russ)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-52-56>
- 9 Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А. Е. и др. Лёгочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ)]. <https://doi.org/10.15829/1560-40712021-4683>
- 10 Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М. и др. Диагностика и лечение тромбоэмболии лёгочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:44–77. [Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M. et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian heart journal*. 2021;1:44–77. (In Russ)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77>
- 11 Lahham S., Fox J.C., Thompson M. et al. Tricuspid annular plane of systolic excursion to prognosticate acute pulmonary symptomatic embolism (TAPSE/PAPSE study). *J Ultrasound Med*. 2019;38(3):695–702. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.11.44968>
- 12 Нетьлько Ю.Э., Тетерина М.А., Писарюк А.С. и др. Прогностическое значение эхокардиографических параметров у пациентов с тромбоэмболией лёгочной артерии// Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(3):52–56. [Netylko J., Teterina M., Pisaryuk A. et al. Prognostic value of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2021;30 (3):52–56 (In Russ)]. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-52-56>
- 13 Bartholomew JR. Pulmonary Embolism in the Intensive Care Unit: Therapy in Subpopulations. *Crit Care Clin*. 2020;36(3):547–560. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.03.001>
- 14 Kaplovitch E, Shaw JR, Douketis J. Thrombolysis in Pulmonary Embolism: An Evidence-Based Approach to Treating Life-Threatening Pulmonary Emboli. *Crit Care Clin*. 2020;36(3):465–80. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.02.004>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

**Пронин Андрей
Геннадьевич**

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней, Московский медицинский университета «Реавиз»; врач кардиолог, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

E-mail: lek32@yandex.ru

ORCID 0000-0002-8530-2467

Вклад в статью 34 % – разработка концепции исследования, анализ данных литературы и постановка задачи

**Сивохина Наталья
Юрьевна**

кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ORCID 0000-0003-4553-6389

Вклад в статью 33 % – анализ данных функционального исследования пациентов

**Гончаров Михаил
Александрович**

врач кардиолог отделения кардиологии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

ORCID 0000-0001-6991-1599

Вклад в статью 33 % – анализ клинических данных, написание текста работы

Статья поступила 19.12.2022

Одобрена после рецензирования 16.02.2023

Принята в печать 25.02.2023

Received December, 19th 2022

Approved after reviewing February, 16th 2023

Accepted for publication February, 25th 2023

РОЛЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИИ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ

А.Н. Тороповский¹, А.Г. Никитин², А.В. Соловьев², Р.М. Хузина², О.Н. Павлова^{2, 3}

¹ООО «ЭС ДЖИ», Ульяновск

²ООО «ТЕСТГЕН», Ульяновск

³Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся среди злокачественных новообразований у женщин на территории Российской Федерации. На сегодняшний день важное значение для диагностики и лечения пациентов с РМЖ имеют биологические маркеры, характеризующие индивидуальные особенности опухоли, такие как склонность к метастазированию, гормональная чувствительность. Среди генов, связанных с наследственным РМЖ, различают гены с высокой пенетрантностью (*BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *STK11*, *PTEN*, *TP53* и *APC*) и гены с умеренной пенетрантностью (*CHEK2*, *ATM* и *PALB2*). В основном, всё вышеперечисленные гены ответственны за репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации, то есть представляют собой группу *HRR*-генов (homologous recombination-related genes). Мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* способны инициировать также рак яичников, поджелудочной железы и предстательной железы. Понимание молекулярно-генетической природы онкологического заболевания позволяет применять таргетные препараты для терапии заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2*.

Для цитирования: Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Соловьев А.В., Хузина Р.М., Павлова О.Н. Роль выявления мутаций в генах *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* при диагностике онкологических заболеваний и определении стратегии терапии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(1):85–91. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.6>

ROLE OF DETECTION OF MUTATIONS IN THE *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* GENES IN DIAGNOSIS OF ONCOLOGICAL DISEASES AND DETERMINATION OF THE THERAPY STRATEGY

A.N. Toropovskii¹, A.G. Nikitin², A.V. Solovyev², R.M. Khuzina², O.N. Pavlova^{2, 3}

¹"SJL", Ulyanovsk

²TESTGEN, Ulyanovsk

³Samara State Medical University, Samara

Abstract. Abstract. Breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm in women in the Russian Federation. Today, biological markers that characterize the individual characteristics of the tumor, such as the tendency to metastasize, hormonal sensitivity, are of great importance for the diagnosis and treatment of patients with breast cancer. Among the genes associated with hereditary breast cancer, there are genes with high penetrance (*BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *STK11*, *PTEN*, *TP53* and *APC*) and genes with moderate penetrance (*CHEK2*, *ATM* and *PALB2*). All of the listed above genes are responsible for DNA repair by homologous recombination, and they represent a group of *HRR* genes (homologous recombination-related genes). Mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes can also initiate cancer of the ovaries, pancreas, and prostate. Understanding of the molecular and genetic nature of an oncological disease allows applying targeted drugs to therapy of a disease.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2*.

Cite as: Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Solovyev A.V., Khuzina R.M., Pavlova O.N. Role of detection of mutations in the *BRCA1,2*, *CHEK2*, *PALB2* genes in diagnosis of oncological diseases and determination of the therapy strategy. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):85–91. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.6>



Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся среди злокачественных новообразований у женщин на территории Российской Федерации, составляя 20,9 % в структуре онкологических заболеваний по данным на 2018 г., а также лидирует среди причин смертности женского населения, где занимает долю в 16,2 % [1]. Средний возраст заболевших составляет 61,5 года. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,97 % за последние 10 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в 2018 году составил 5,87 % при продолжительности жизни 74 года. По данным ВОЗ, в 2020 г. в мире было выявлено более 2,2 млн новых случаев рака молочной железы, около 685 тыс. женщин умерло от данного заболевания [2]. Для оценки исхода и лечения РМЖ используется ряд прогностических факторов, которые включают поражение подмышечных лимфатических узлов, размер опухоли, возраст и этническую принадлежность пациента, лимфатическую/сосудистую инвазию, гистологический тип и класс опухоли, статус рецепторов эстрогена/прогестерона и Her2/neu [3]. Десятилетия достижений в области терапии РМЖ привели к снижению доли рецидивов или метастазов пациентов, однако адъювантная терапия может иметь серьёзные негативные побочные эффекты, включая кардиотоксичность, бесплодие, когнитивные нарушения и вторичные раковые заболевания, что может также привести к летальному исходу [4].

На сегодняшний день важное значение для диагностики и лечения пациентов с РМЖ имеют биологические маркеры, характеризующие индивидуальные особенности опухоли, такие как склонность к метастазированию, гормональная чувствительность, однако невозможно отрицать ключевую роль генетических нарушений в развитии и возникновении злокачественных новообразований, более того, некоторые мутации способны придать опухолевым клеткам устойчивость к химиотерапевтическим препаратам, а также снизить экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости, что позволяет опухоли остаться «неуязвимой» для иммунной системы [5]. Наследственные факторы обуславливают до 10 % всех случаев возникновения рака молочной железы и до 20 % случаев рака яичников [6].

Среди генов, связанных с наследственным РМЖ, различают гены с высокой пенетрантно-

стью, мутации в которых обеспечивают высокий риск возникновения заболевания с вероятностью от 70 до 100 %. К таким генам с высокой частотой встречаемости относятся *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *STK11*, *PTEN*, *TP53* и *APC*. Гены с умеренной пенетрантностью – это гены, мутации в которых вызывают умеренный пожизненный риск возникновения рака с вероятностью от 30 до 60 %, при этом на риск проявления заболевания могут влиять и другие генетические и экологические факторы. Примерами таких генов являются *CHEK2*, *ATM* и *PALB2* [7]. В основном все вышеперечисленные гены ответственны за репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации, то есть представляют собой группу *HRR*-генов (*homologous recombination-related genes*).

Роль генов *BRCA1* и *BRCA2* в развитии рака молочной железы и яичников была выявлена в 1994 и 1995 годах соответственно в семьях, отобранных по причине высокой распространённости этих заболеваний. Полиморфизмы этих генов остаются основными наследственными причинами рака молочной железы и яичников, составляя от 30 до 70 % наследственного рака молочной железы и около 90 % наследственного рака яичников. Мутации в *BRCA1* и *BRCA2* вызывают риск развития рака молочной железы до 85 % в течение жизни и риск развития рака яичников от 20 до 40 % [8]. В настоящий момент выявлено более 1500 мутаций *BRCA1* и более 1380 мутаций *BRCA2*. Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *BRCA1* являются 185delAG, 5382insC, 4427T>C; в гене *BRCA2* – 6174delT, H372N, 10590A>C, delTT. На территории Российской Федерации наиболее часто встречается восемь мутаций генов *BRCA1/2* – это 4153delA, 5382 insC, 185delAG, 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 6174delT [9].

BRCA1 и *BRCA2* являются ключевыми компонентами пути гомологичной рекомбинации (ГР) в клетках и участвуют в синтезе мультибелковых комплексов, обеспечивающих транскрипционную регуляцию синтеза ДНК, а также распознавание и репарацию, в частности, двуцепочечных разрывов при повреждениях ДНК. Функциональная недостаточность, вызванная мутациями в этих генах, нарушает репарацию ДНК и вызывает нарушения в синтезе ДНК. Эти мутации в основном (до 80 %) происходят в виде точечных мутаций или мутаций

делеции/вставки и приводят к остановке клеточного цикла и апоптозу. Однако гены **BRCA** играют важную роль не только в репарации ДНК, но и в транскрипционной регуляции, контроле клеточного роста и сохранении геномной целостности. После повреждения ДНК оба белка сосуществуют с **RAD51** в S-фазу в субъядерном фокусе. **RAD51** является ключевым ферментом рекомбиназы, который взаимодействует с **BRCA2**, участвующим в репарации двухцепочечных разрывов ДНК и в гомологичной рекомбинации. Таким образом, белки, кодируемые генами **BRCA1/2** генами-супрессорами опухолей, играют роль в репарации разрывов ДНК вместе с белком **RAD51**, тем самым обеспечивая стабильность генома.

Мутации с потерей функции **BRCA1** ассоциируются с раком молочной железы высокой степени злокачественности, эстроген-рецептор-отрицательным, прогестерон-рецептор-отрицательным и **HER2**-отрицательным (тройным негативным) статусом, с базально-подобным профилем экспрессии генов.

BRCA2-ассоциированные опухоли молочной железы обычно высокой степени злокачественности, эстроген-рецептор-позитивные и **HER2**-отрицательные. Существует мнение, что носители патогенных мутаций **BRCA1** обладают повышенной чувствительностью к неоадъювантной химиотерапии цитотоксическими препаратами [11].

Мета-анализ, выполненный в 2015 г. van den Broek и соавт., показывает, что в отличие от бытующего мнения многих онкологов и несмотря на 66 опубликованных исследований, пока невозможно сделать научно обоснованные выводы о связи между носительством мутации **BRCA1** и/или **BRCA2** и прогнозом рака молочной железы. Авторами были обнаружены достаточные доказательства того, что у носителей мутации **BRCA1** на 10 % хуже безрецидивная выживаемость без коррекции лечения. Для всех остальных исходов доказательства были оценены как неубедительные, однако было установлено, что у носителей патогенных мутаций гена **BRCA2** 10-летняя выживаемость на 14,8 % хуже [12].

Однако не только мутации в генах **BRCA1** и **BRCA2** ответственны за развитие РМЖ: немало важную роль играют мутации в ряде других генов, например, мутация 1100delC в гене **CHEK2** [13].

CHEK2 – это ген-супрессор опухолей, кодирующий белок, участвующий в репарации ДНК,

остановке клеточного цикла или апоптозе в ответ на повреждение ДНК.

Гетерозиготность по патогенным вариантам мутаций **CHEK2** отмечается приблизительно у 1% европеоидов, где регистрируются следующие aberrации в гене **CHEK2**: 1100delC (наиболее изученная), I157T, R117G, I160M и G167R. Среди жителей Голландии и Финляндии мутация 1100delC гена **CHEK2** является наиболее распространённым вариантом, в то время как p.S428F – у евреев-ашкенази [15], но реже встречающаяся у азиатских женщин [16].

Наиболее распространённые делеции в гене **CHEK2** (1100delC и del5395) повышают риск развития РМЖ более чем в два раза [17].

Среди российских пациенток частота встречаемости делеции 1100delC составляет 2–5 % [18]. Риск возникновения РМЖ у женщин-носительниц мутации 1100delC увеличивается в 1,4–4,7 раза. Мутация IVS2+1G>A гена **CHEK2** более редкая, по сравнению с 1100delC, чаще встречается у населения Белоруссии, Польши, Германии и Северной Америки. Аллель IVS2+1G>A гена **CHEK2** ассоциирован с возникновением онкологической патологии различной локализации, чаще всего встречается у больных РМЖ [18].

Ген **PALB2** (партнер и локализатор **BRCA2**) был первоначально идентифицирован как **BRCA2**-взаимодействующий белок, который имеет решающее значение для ключевых функций **BRCA2**, отвечающих за работу генома. Мутации с потерей функции **PALB2** в настоящее время наблюдаются у людей из многих стран и встречаются в 0,6–3,9 % семей с наследственным раком молочной железы [19]. Кроме того, многочисленные герминальные мутации **BRCA2**, выявленные у пациентов с раком молочной железы, но имеющие до сих пор неизвестные биологические/клинические последствия, нарушают связывание **PALB2** и отключают функцию **BRCA2 HR/DSBR**. Таким образом, **PALB2** регулирует ключевые клеточные биохимические свойства **BRCA2** и обеспечивает его функцию подавления опухолей [20]. Выявление и ведение лиц и семей с вариантами генов умеренного риска возникновения онкологической патологии дают возможность предотвратить заболеваемость и смертность, связанные с раком.

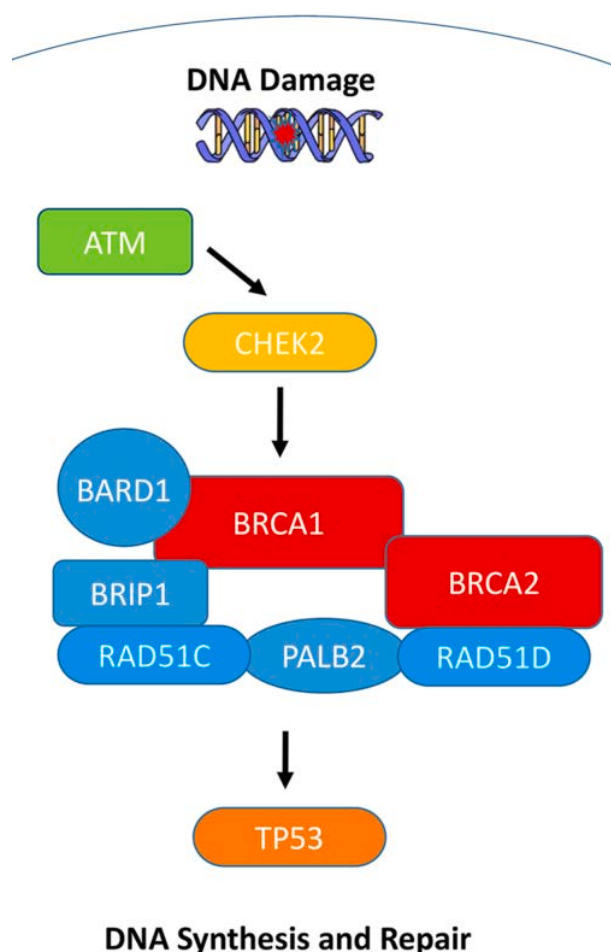


Рисунок 1. Внутриклеточные пути остановки клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК и митоза при раке молочной железы [14]

Figure 1. Intracellular pathways of cell cycle arrest, apoptosis, DNA repair, and mitosis in breast cancer [14]

Невозможно упустить из внимания тот факт, что мутации в генах *BRCA* ассоциированы также и с раком яичников.

В России, по данным 2015 г., в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин, рак яичников занимает 9-е место (4,4 %), а в структуре смертности – 7-е (5,6 %). За 2005–2015 гг. прирост заболеваемости раком яичников в РФ составил 8,11 % [21].

У большинства женщин с недавно диагностированным раком яичников рецидив происходит в течение трёх лет после стандартного лечения хирургическим путем и химиотерапии на основе платины [22]. По данным крупнейшего исследования генетических нарушений, при высоко злокачественном серозном раке яичников примерно в 50 % случаев наблюдается дефицит гомологичной

репарации ДНК. Около 2/3 этих случаев связано с мутацией в генах *BRCA*, причем как с герминальной мутацией, так и с соматической. Рак молочной железы, вызванный мутациями в генах *BRCA1,2*, ассоциирован с высоким уровнем репликативного стресса и геномной нестабильности из-за дефицита репарации ДНК особенно чувствительны к ингибированию поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (*PARP*). *PARP* синтезируют поли(АДФ-рибозу) (*PAR*) из *NAD*, выделяя никотинамид в качестве продукта реакции. *PARP1*, как основной продуцент клеточного *PAR*, активируется путем связывания повреждений ДНК. Ингибиторы *PARP* используют и усугубляют эти «уязвимости» опухоли, вызывая дальнейшее повреждение ДНК, предотвращая репарацию ДНК и накапливая неразрешённые промежуточные продукты репликации, которые провоцируют репликацию и апоптоз [22].

Первым препаратом, ингибитором *PARP*, одобренным для применения, является олапариб, разработанный компанией «AstraZeneca» и выпускаемый под торговым названием «Lynparza». Первоначально данный препарат применялся для лечения пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями яичников, которые прошли три или более циклов химиотерапии [23]. По данным исследования выживаемость без прогрессирования и смерти в течение трёх лет составила 69 % в группе олапариба по сравнению с 35 % в группе плацебо. Эти результаты согласуются с преимуществом олапариба в отношении выживаемости без прогрессирования, оценённой исследователями [24].

Согласно Клиническим рекомендациям Общероссийского национального союза «Ассоциация онкологов России», утвержденных в 2021 году, пациентам с РМЖ рекомендуется с целью профилактики развития рака контралатеральной молочной железы и рака яичников при выявлении с помощью ПЦР мутаций *BRCA1* и *BRCA2* тщательный динамический контроль, профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией и профилактическая тубовариэктомия.

Пациентам с раком молочной железы рекомендуется определение методом ПЦР в лимфоцитах крови наиболее частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* для определения тактики лечения в следующих случаях: у женщин с подтверждённым РМЖ при отягощённом семейном

анамнезе (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте до 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчин, метастатического рака предстательной железы); у женщин с подтверждённым РМЖ в возрасте до 45 лет; у женщин до 60 лет с тройным негативным фенотипом РМЖ; при первичном множественном РМЖ; при РМЖ у мужчин [2].

Олапариб рекомендуется при **HER2**-негативном раке молочной железы у взрослых пациентов с герминальными мутациями в генах **BRCA**, получавших ранее неоадъювантную или адъювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

Помимо рака молочной железы и яичников, мутации в генах **BRCA1** и **BRCA2** повышают риск развития рака поджелудочной железы и рака предстательной железы (РПЖ). Рак поджелудочной железы является высоколетальным заболеванием с плохим прогнозом, а существующие методы лечения обладают лишь ограниченной эффективностью. Было доказано, что мутации в ряде других генов также повышают риск развития этих видов рака. Генетическое тестирование играет все более важную роль в лечении пациентов с раком поджелудочной железы и простаты, и в настоящее время рекомендуется всем пациентам с раком поджелудочной железы или метастатическим раком простаты, а также пациентам с РПЖ высокой степени по шкале Глисона и негативным семейным анамнезом [25].

Исследования семейного анамнеза показывают, что примерно 5–10 % аденокарциномы поджелудочной железы имеют наследственную основу [26].

Около 15–20 % семей с семейным раком поджелудочной железы несут герминальные мутации в генах **BRCA2**, **PALB2** и **ATM** [27].

Последнее обновление Руководства по раку молочной железы и яичников (2019) теперь при-

зывает предлагать генетическое консультирование и тестирование всем пациентам с диагнозом «аденокарцинома поджелудочной железы» [28].

Согласно анализу исследований NordicTwinStudy, до 57 % риска РПЖ может быть обусловлено наследственными факторами [29], и геномный анализ позволяет выявить патогенные мутации при скрининге лиц с высоким риском, а также принять решения о лечении с использованием конкретных терапевтических средств.

Основная роль на данный момент отводится мутациям в генах, относящихся к пути гомологичной рекомбинации, причём большинство из них относятся к пути гомологичной рекомбинации – **BRCA1** (1 %), **BRCA2** (3 %), **RAD51C** (3 %). Именно при наличии у мужчин этих мутаций регистрируется более агрессивная форма течения РПЖ, ранний возраст начала заболевания, тяжёлое течение и повышенная смертность [30]. В связи с положительными результатами лечения ингибиторами **PARP** рака молочной железы и рака яичников, а также с частотой мутаций, наблюдаемых при РПЖ, проведён ряд клинических испытаний, оценивающих эффект применения ингибитор **PARP** при лечении РПЖ. Наряду с недавним одобрением Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) препаратов рупапариб и олапариб для лечения метастатического кастрационного-резистентного рака предстательной железы, в нескольких исследованиях изучается действие других ингибиторов **PARP** для лечения РПЖ на различных стадиях заболевания, в том числе в комбинации с текущими стандартными препаратами [31].

Следует отметить, что необходимы дальнейшие молекулярно-генетические исследования для лучшего понимания механизмов канцерогенеза и оценки риска развития рака. Необходим эффективный подход к генетическому консультированию и просвещению пациентов.

Литература/References

- 1 Выхристюк Ю.В., Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Карасёва Н.В., Акобова Р.А. Профилактика развития рака молочной железы. *Южно-российский онкологический журнал*. 2021;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-razvitiya-raka-molochnoy-zhelezy> [Vykhristyuk Yu.V., Roitberg G.E., Dorosh Zh.V., Karaseva N.V., Akobova R.A. Prevention of the development of breast cancer. *South Russian journal of oncology*. 2021;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-razvitiya-raka-molochnoy-zhelezy> (In Russ)].
- 2 Информационный портал ONCOLOGY.ru – <https://oncology.ru/news/2021/02/15/>
- 3 Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol*. 1989 Sep;7(9):1239-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.9.1239>. PMID: 2549203.

- 4 Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N et al. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology* 2016;27: 6–13.
- 5 Лаптиева С.А., Корженевская М.А., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический «портрет» рака молочной железы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2017;24(2):12–22. [Laptiev S.A., Korzhenevskaya M.A., Imyaninov E.N. Molecular genetic "portrait" of breast cancer. Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. acad. I.P. Pavlova. 2017;24(2):12–22. (In Russ)].
- 6 Mavaddat N., Antoniou A.C., Easton D.F., Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010 Jun; 4 (3): 174–91. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.01122>
- 7 Gene Panel Testing for Inherited Cancer Risk Michael J. Hall, Andrea D. Forman, Robert Pilarski, Georgia Wiesner and Veda N. Giri *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:1339–1346.
- 8 The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families Robert Pilarski, MS, MSW/ American Society of Clinical Oncology Educational Book List of Issues Volume 39.
- 9 Пушкарев А.В., Меньшиков К.В., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В., & Галеев М.Г. Роль наследственных факторов в патогенезе рака молочной железы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(2(86)):70–78. [Pushkarev A.V., Menshikov K.V., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V., & Galeev M.G. The role of hereditary factors in the pathogenesis of breast cancer. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020;15(2(86)):70–78. (In Russ)].
- 10 Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet*. 2016 Sep;24 Suppl 1(Suppl 1):S3–9. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.93>. PMID: 27514841; PMCID: PMC5141575.
- 11 Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):169–180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30891-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30891-4). Epub 2018 Jan 11. PMID: 29337092; PMCID: PMC5805863.
- 12 Van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, van Leeuwen FE. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0120189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120189>. PMID: 25816289; PMCID: PMC4376645.
- 13 Пауль Г.А., Матяш Н.А., Писарева Е.Е., Анисименко М.С., Козяков А.Е., Коваленко С.П. Выявление мутаций, связанных с наследственными формами рака, у родственников больных раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16 (4):84–88. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88> [Paul G.A., Matyash N.A., Pisareva E.E., Anisimenko M.S., Kozyakov A.E., Kovalenko S.P. Identification of mutations associated with hereditary forms of cancer in relatives of patients with breast cancer. Siberian journal of oncology. 2017;16(4):84–88. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-84-88> (In Russ)].
- 14 Graffeo R, Rana HQ, Conforti F, Bonanni B, Cardoso MJ, Paluch-Shimon S, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Lambertini M, Garber JE. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast*. 2022 Oct;65:32–40. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.06.003>. Epub 2022 Jun 18. PMID: 35772246; PMCID: PMC9253488.
- 15 Decker B. et al. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. *J Med Genet*. 2017;54(11):732–741.
- 16 Breast Cancer Association C. et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428–439.
- 17 Cybulski C. et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3747–3752.
- 18 Солодкий В.А., Ходорович О.С., Калинина-Масри А.А., Саркисян К.Д. CHEK2-ассоциированный рак молочной железы. *Вестник РНЦПР*. 2019;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chek2-assotsirovanny-rak-molochnoy-zhelezy> [Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Kalinina-Masri A.A., Sarkisyan K.D. CHEK2-associated breast cancer. Vestnik RNTsRR. 2019;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chek2-assotsirovanny-rak-moloshnoy-zhelezy> (In Russ)].
- 19 Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pykäs K, Roberts J et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):497–506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>. PMID: 25099575; PMCID: PMC4157599.
- 20 Xia B., Sheng Q., Nakanishi K. et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Molecular Cell*. 2009:719–729.
- 21 Хохлова С.В., & Шилкина О.А. PARP-ингибиторы при раке яичников: профиль токсичности. *Медицинский совет*. 2017;6:24–29. [Khokhlova S.V. & Shilkina O.A. PARP inhibitors in ovarian cancer: toxicity profile. Medical advice. 2017;6:24–29. (In Russ)].
- 22 Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345884.
- 23 Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н., & Агостинис П. Обзор достижений и перспектив ингибиторов парп. *Colloquium-journal*. 2020;1(53):69–79. <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11179> [Kamyshov S.V., Tillyashaikhov M.N., & Agostinis P. A review of advances and prospects of parp inhibitors. Colloquium-journal. 2020;1(53):69–79. <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2020-11179> (In Russ)].
- 24 Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):1721–1731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3). Epub 2021 Oct 26. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Dec;22(12):e539. PMID: 34715071.
- 25 American Society of Clinical Oncology Educational Book 39 (May 17, 2019) 79–86. https://doi.org/10.1200/EDBK_238977
- 26 Zhen DB, Rabe KG, Gallinger S, Syngal S, Schwartz AG, Goggins MG, et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med.* 2015 Jul;17(7):569–77. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.153>. Epub 2014 Nov 20. PMID: 25356972; PMCID: PMC4439391.
- 27 Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer: current knowledge. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:445–453.
- 28 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 2.2019).
- 29 Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T et al. Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016 Jan 5;315(1):68–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17703>. Erratum in: *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):822. PMID: 26746459; PMCID: PMC5498110.
- 30 Гасанов З.Б., Нурғалиев Н.С., Жылкай Дарова А.Ж., Ишкинин Е.И., Фахрадиев И.Р. Роль мутации генов BRCA1/2 в диагностике агрессивных форм рака предстательной железы. *Наука о жизни и здоровье.* 2019;2:13–18. <https://doi.org/10.24411/1995-5871-2019-10017> [Gasanov Z.B., Nurgaliev N.S., Zhylkay Darova A.Zh., Ishkinin E.I., Fakhradiev I.R. The role of BRCA1/2 gene mutation in the diagnosis of aggressive forms of prostate cancer. *Science of life and health.* 2019;2:13–18. <https://doi.org/10.24411/1995-5871-2019-10017> (In Russ)].
- 31 Risdon EN, Chau CH, Price DK, Sartor O, Figg WD. PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond BRCA. *Oncologist.* 2021 Jan;26(1):e115–e129. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0697>. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32790034; PMCID: PMC7794174.

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является заведующей редакции журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the head of the editorial office of the magazine. She did not participate in the review of this work.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Тороповский Андрей Николаевич кандидат медицинских наук, генеральный директор, ООО «ЭС ДЖИ», Ульяновск, Россия
E-mail: director@testgen.ru

ORCID 0000-0001-9779-5708

Вклад в статью 20 % – определение задач и дизайна исследования

Никитин Алексей Георгиевич кандидат биологических наук, советник по науке ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия
ORCID 0000-0001-9762-3383

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

Соловьев Алексей Вячеславович руководитель отдела ПЦР-разработок ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия
ORCID 0000-0002-4837-2554

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

Хузина Рузалия Маратовна младший научный сотрудник ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия
ORCID 0000-0003-2993-4045

Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

Павлова Ольга Николаевна доктор биологических наук, доцент, научный сотрудник ООО «ТестГен», Ульяновск, Россия
заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

E-mail: casiopeya13@mail.ru

ORCID 0000-0002-8055-1958

Вклад в статью 20 % – подведение итогов исследования, формулирование выводов

Статья поступила 24.12.2022

Одобрена после рецензирования 02.02.2023

Принята в печать 26.02.2023

Received December, 24th 2022

Approved after reviewing February, 2th 2023

Accepted for publication February, 26th 2023

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CASE.1>

УДК 616.341:616-007

МАЛЬРОТАЦИЯ КИШЕЧНИКА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ И АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИЙ

М.В. Симонов, П.М. Зельтер, Д.В. Соловов, Е.А. Сидоров

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Мальротация кишечника является редко встречающейся аномалией развития, которая возникает вследствие нарушения поворота кишечника на 10–12 неделе внутриутробного развития. Клинические проявления зависят от возраста. У детей мальротация кишечника проявляется заворотом средней кишки (синдром Ледда). У взрослых наличие мальротации кишечника увеличивает риск острой кишечной непроходимости. В данной статье представлен случай бессимптомной мальротации кишечника у пациентки 52 лет.

Ключевые слова: мальротация кишечника, незавершённый поворот кишечника, компьютерная томография.

Для цитирования: Симонов М.В., Зельтер П.М., Соловов Д.В., Сидоров Е.А. Мальротация кишечника: описание клинического случая и анализ публикаций. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):92–95. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CASE.1>

INTESTINAL MALROTATION: CASE DESCRIPTION AND PUBLICATION ANALYSIS

M.V. Simonov, P.M. Zel'ter, D.V. Solovov, E.A. Sidorov

Samara State Medical University, Samara

Abstract. Intestinal malrotation is a rare congenital anatomical anomaly that results from an abnormal bowel rotation at 10–12 weeks of embryonic development. Clinical manifestations depend on age. In children, intestinal malrotation is manifested by a midgut volvulus (Ladd syndrome). In adults, the presence of intestinal malrotation increases the risk of acute intestinal obstruction. This article presents a case of asymptomatic intestinal malrotation in a 52-year-old female patient.

Key words: bowel malrotation, incomplete bowel rotation, computed tomography.

Cite as: Simonov M.V., Zel'ter P.M., Solovov D.V., Sidorov E.A. Intestinal malrotation: case description and publication analysis. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):92–95. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CASE.1>

Введение

Мальротация кишечника является редко встречающейся аномалией развития, которая возникает вследствие нарушения поворота кишечника на 10–12 неделе внутриутробного развития. Наблюдается у 1 из 500 новорождённых, у мальчиков в два раза чаще, чем у девочек [1].

Диагноз может быть поставлен при помощи таких методов визуализации, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеноскопическое исследование желудочно-кишечного тракта, сонография.

При КТ и МРТ органов брюшной полости для мальротации кишечника характерна триада симптомов:

1. Толстая кишка расположена преимущественно в левой половине брюшной полости, тонкая кишка – в правой половине брюшной полости.
2. Изменение во взаиморасположении сосудов брыжейки тонкой кишки: верхняя брыжеечная артерия определяется правее от верхней брыжеечной вены (в норме левее).
3. Отсутствие нижней части двенадцатиперстной кишки в типичном месте (между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией) [2].



Сонография позволяет предположить наличие мальротации кишечника по изменению взаиморасположения брыжеечных сосудов и отсутствию нижней части двенадцатиперстной кишки между брыжеечными сосудами и аортой [3].

Основным симптомом, позволяющим установить наличие мальротации кишечника при рентгеноскопическом исследовании желудочно-кишечного тракта с сульфатом бария, является изменение расположения дуоденоюнального изгиба [3].

Стоит отдельно отметить, что изменение положения отделов кишечника при мальротации может искажать клиническую картину некоторых заболеваний. Особенно это касается червеобразного отростка, который при мальротации кишечника располагается в левой подвздошной области. Так описаны случаи острого аппендицита у пациентов с мальротацией кишечника, клинические проявления при которых (боль в левой подвздошной области, высокий уровень маркёров воспаления) указывали скорее на дивертикулит [4]. В таких случаях КТ является методом, позволяющим поставить верный диагноз.

Представлен случай мальротации кишечника у пациентки 52 лет с привидением результатов компьютерной томографии органов брюшной полости с болюсным контрастированием.

Материалы и методы

Изучены амбулаторная карта, данные КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием.

Клинический случай

Пациентка Д., 52 лет, была направлена участковым терапевтом на КТ органов мочевыделительной системы в связи с жалобами на боль в пояснице и дизурию в течение недели.

Объективный статус: эпидемиологический и наследственный анамнез не отягощён. Конституционально развита правильно. Костно-мышечная система без особенностей. Периферических отёков нет. АД 110/70 мм рт. ст., пульс 70 уд./мин, ритмичный. Общее состояние удовлетворительное. Кожный покров бледно-розовой окраски. Сознание ясное. Дыхание свободное. Одышки, кашля нет. Язык влажный. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень, селезенка не пальпируются. Симптомов раздражения брюшины нет. Газы отходят. Нарушение стула не отмечает. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

КТ-исследование проводилось в Клиниках СамГМУ на аппарате GE Revolution EVO 128 с болюсным введением контрастного препарата (Йогексол (350 мг йода/мл), скорость введения 4 мл/сек).

При КТ было выявлено: органы мочевыделительной системы без патологических изменений. Все отделы толстой кишки, включая слепую и восходящую ободочную кишку, расположены преимущественно в левой половине брюшной полости, вся тонкая кишка – в правой половине брюшной полости. Также отмечается изменение во взаиморасположении сосудов брыжейки тонкой кишки: верхняя брыжеечная артерия определяется правее от верхней брыжеечной вены (в норме левее). Нижняя часть двенадцатиперстной кишки не визуализируется в типичном месте (между брюшной аортой и верхней брыжеечной артерией) (рис. 1).

Было выставлено заключение: мальротация кишечника.

Обсуждение

Мальротация кишечника в широком смысле определяется как любое отклонение от нормального поворота средней части кишечной трубки на 270° против часовой стрелки во время эмбрионального развития [4].

Мальротация приводит не только к неправильному положению кишечника, но и к неправильной фиксации брыжейки. Обычно широкий корень брыжейки укорачивается, что предрасполагает к завороту средней кишки. Правые отделы толстой кишки при данной патологии фиксируются к нижней поверхности печени соединительнотканными тяжами (тяжами Ледда), которые, проходя около двенадцатиперстной кишки, могут приводить к её обструкции [5].

Точная причина нарушения поворота кишечника не известна. Не доказана связь данной патологии с определённым геном, однако есть данные о наличии семейной предрасположенности [6].

Клиническая картина при мальротации кишечника зависит от возраста [7]. Как правило, симптомы появляются в первые два месяца с момента рождения, однако могут возникать и значительно позже, даже во взрослом возрасте. У детей мальротация кишечника проявляется заворотом средней кишки (синдром Ледда) и, как следствие, острой кишечной непроходимостью, требующей неотложного хирургического вмешательства.

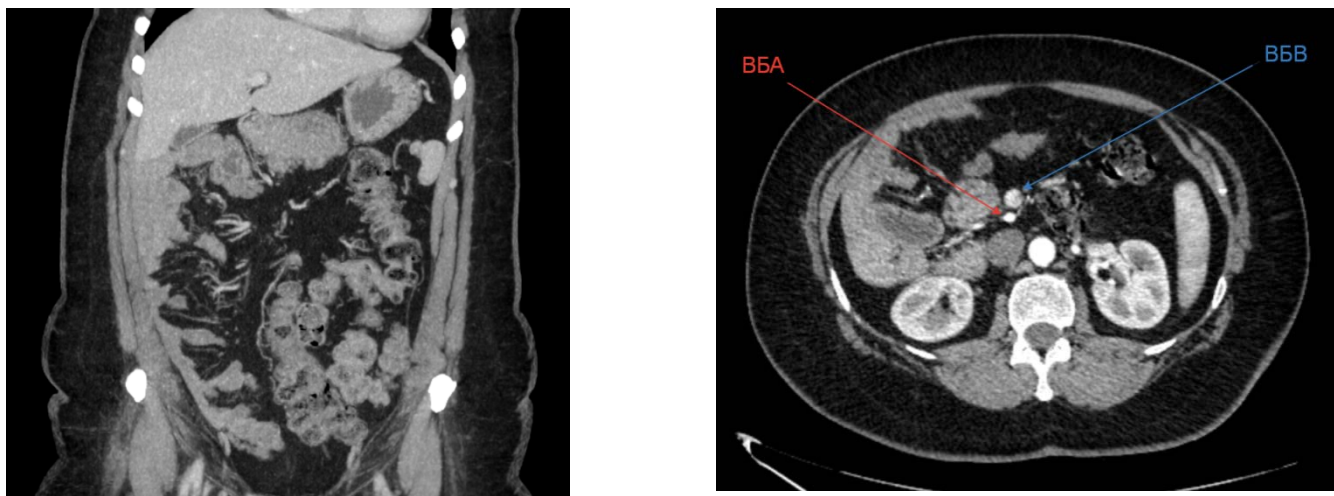


Рисунок 1. КТ брюшной полости пациентки Д., коронарная и аксиальная плоскости, слева венозная фаза, справа поздняя артериальная. Все отделы толстой кишки, расположены преимущественно в левой половине брюшной полости, вся тонкая кишка – в правой половине брюшной полости. Верхняя брыжеечная артерия (красная стрелка) определяется правее от верхней брыжеечной вены (в норме левее) (синяя стрелка)

Figure 1. CT of the abdominal cavity of patient D., coronal and axial planes, venous phase on the left, late arterial phase on the right. All sections of the large intestine are located mainly in the left half of the abdominal cavity, the entire small intestine – in the right half of the abdominal cavity. The superior mesenteric artery (red arrow) is defined to the right of the superior mesenteric vein (normally to the left) (blue arrow)

У взрослых может проявляться преходящими эпизодами обструкции двенадцатиперстной кишки соединительнотканскими тяжами (тяжами Ледда), фиксирующими положение кишечника, и более высокой вероятностью возникновения острой кишечной непроходимости. У некоторых пациентов проявления очень неспецифичны, в виде эпизодов боли в животе, потери веса. Возможно и бессимптомное течение как в описанном случае [7].

Мальротация кишечника требует хирургического лечения у детей при развитии синдрома Ледда и у взрослых в случае осложнения острой кишечной непроходимостью.

В описанном случае мальротация кишечника стала случайной находкой у пациентки с неспецифическими жалобами.

Литература/References

- 1 Applegate K, Anderson J, Klatte E. Intestinal Malrotation in Children: A Problem-Solving Approach to the Upper Gastrointestinal Series. *RadioGraphics*. 2006;26(5):1485–500. <https://doi.org/10.1148/rg.265055167>
- 2 Dehaini H, Nasser Eldine R, Doughan S, Khalifeh M, Khasawneh H, Hussain H, Sbaity E. Presentation of intestinal malrotation and midgut volvulus in adults: Case report & literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2020;73:27-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.06.066>. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32629217; PMCID: PMC7338997.
- 3 Xiong Z, Shen Y, Morelli JN, Li Z, Hu X, Hu D. CT facilitates improved diagnosis of adult intestinal malrotation: a 7-year retrospective study based on 332 cases. *Insights Imaging*. 2021 Apr 30;12(1):58. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-00999-3>. PMID: 33929625; PMCID: PMC8087751.
- 4 Ballesteros Góriz E, Torremadé Ayats A, Durán Feliubadaló C, Martín Martínez C, Caro Tarragó A. Intestinal malrotation--volvulus: imaging findings. *Radiologia*. 2015 Jan-Feb;57(1):9-21. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2014.07.007>. PMID: 25458122.
- 5 Pickhardt P & Bhalla S. Intestinal Malrotation in Adolescents and Adults: Spectrum of Clinical and Imaging Features. *AJR: American Journal of Roentgenology*. 2002;179(6):1429-35. <https://doi.org/10.2214/ajr.179.6.1791429>
- 6 Mizuta N, Kikuchi T, Fukuda Y. Adult Intestinal Malrotation Treated with Laparoscopic Ladd Procedure. *Case Rep Surg*. 2022 Oct 18;2022:6874885. <https://doi.org/10.1155/2022/6874885>. PMID: 36304201; PMCID: PMC9596249.
- 7 Sözen S, Güzel K. Intestinal malrotation in an adult: case report. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2012 May;18(3):280-2. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2012.60973>. PMID: 22864726.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

- Симонов Максим Владимирович** ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: mister.simonoff@yandex.ru
ORCID 0000-0002-2930-6295
Вклад в статью 25 % – анализ данных литературы, изучение клинического случая
- Зельтер Павел Михайлович** кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: pzelter@mail.ru
ORCID 0000-0003-1346-5942
Вклад в статью 25 % – постановка задач исследования, подведение итогов
- Соловов Дмитрий Вячеславович** врач-рентгенолог, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: alegreviajero@gmail.com
ORCID 0000-0002-4898-2897
Вклад в статью 25 % – изучение данных литературы
- Сидоров Егор Андреевич** врач-рентгенолог, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: egors9494@yandex.ru
ORCID 0000-0002-2850-8768
Вклад в статью 25 % – анализ клинико-рентгенологических данных

Статья поступила 11.12.2022

Одобрена после рецензирования 16.01.2023

Принята в печать 20.01.2023

Received December, 11th 2022

Approved after reviewing January, 16th 2023

Accepted for publication January, 20th 2023

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ НОВОГО СПОСОБА ДИСТРАКЦИИ СТВОЛОВ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ ПОСЛЕ НЕЙРОРАФИИ

**А.А. Богов (мл.)¹, И.Ф. Ахтямов², В.И. Данилов^{2, 3}, И.Г. Старостина⁴,
И.Г. Ханнанова¹, А.А. Богов⁵**

¹Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

²Казанский государственный медицинский университет, Казань

³Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань

⁴Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

⁵Казанская государственная медицинская академия Казань

Резюме. В работе описаны результаты клинической апробации аппарата для дозированной тракции стволов плечевого сплетения. Показано, что при наличии диастаза протяженностью 5 см возможно сопоставить фрагменты нерва и провести нейрорафию без натяжения за счёт приведения плеча к голове и вывести плечо в физиологическое положение через полтора месяца после реконструктивной операции.

Ключевые слова: травма плечевого сплетения, аппарат для дозированной тракции, регенерация.

Для цитирования: Богов А.А. (мл.), Ахтямов И.Ф., Данилов В.И., Старостина И.Г., Ханнанова И.Г., Богов А.А. Результаты клинической апробации нового способа дистракции стволов плечевого сплетения после нейрорафии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):96–102. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CASE.2>

RESULTS OF CLINICAL VALIDATION OF A NEW METHOD OF BRACHIAL PLEXUS TRUNK DISTRACTION AFTER NEURORAPHY

**A.A. Bogov (jr.)¹, I.F. Akhtyamov², V.I. Danilov^{2, 3}, I.G. Starostina⁴,
I.G. Khannanova¹, A.A. Bogov⁵**

¹Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

²Cazan State Medical University, Kazan

³Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

⁴Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

⁵Kazan State Medical Academy Kazan

Abstract. The paper describes the results of clinical testing of an apparatus for dosed traction of brachial plexus trunks. It is shown that in the presence of a 5 cm diastasis, it is possible to connect the nerve fragments and perform neurorhaphy without tension by bringing the shoulder to the head and bring the shoulder to the physiological position two and a half months after the reconstructive surgery.

Key words: brachial plexus injury, traction apparatus, regeneration.

Cite as: Bogov A.A. (jr.), Akhtyamov I.F., Danilov V.I., Starostina I.G., Khannanova I.G., Bogov A.A. Results of clinical validation of a new method of brachial plexus trunk distraction after neuroraphy. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):96–102. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CASE.2>



Введение

Хирургическое лечение повреждений стволов плечевого сплетения является наиболее сложным в микрохирургической практике и требует технически сложных, многоэтапных вмешательств. Функциональный исход операции и качество восстановления пациента после травмы во многом зависит от точности восстановления анатомических структур нервных стволов. Стратегия оперативного вмешательства на плечевом сплетении зависит от типа и вида травмы, локализации, степени тяжести, а также от срока давности травматического повреждения [1]. При нарушении целостности стволов плечевого сплетения достичь наилучшего функционального результата удаётся при помощи нейрорафии конец в конец. Однако выполнить прямой шов удаётся не всегда. Зачастую между повреждёнными концами нерва формируется диастаз, не позволяющий сопоставить проксимальный и дистальный фрагменты нерва без натяжения. Выполнение шва нерва с натяжением является грубым нарушением микрохирургической техники, приводящим к серьёзным неудовлетворительным результатам [2]. Для восполнения дефекта нерва наиболее распространённой стратегией в клинической практике является ауто-трансплантация, которая заключается в использовании донорского фрагмента от другого нерва пациента [3]. В этом случае аутологичный нервный трансплантат функционирует как иммуногенно инертный каркас, способствующий регенерации аксонов [4]. Эта стратегия имеет ряд ограничений, таких как необходимость дополнительного оперативного вмешательства для забора донорского фрагмента нерва, вероятность отторжения из-за низкой жизнеспособности пересаживаемой ткани, несоответствие сечений пучков, к тому же две линии шва создают дополнительное препятствие для роста аксонов [5]. По этим причинам поиск и разработка методов, позволяющих осуществить нейрорафию рассечённых стволов плечевого сплетения при наличии диастаза, представляется актуальной. В статье представлен клинический случай применения аппарата для дистракции стволов плечевого сплетения после нейрорафии при наличии посттравматического диастаза между концами нерва протяжённостью 5,5 см. Описаны методы диагностики, лечения и исходы.

Материалы и методы

Исследование было проведено в два этапа. Первый этап включал разработку аппарата для дозированной тракции стволов плечевого сплетения после нейрорафии (Патент РФ на изобретение «Устройство для лечения повреждённых стволов плечевого сплетения» № 2772539 от 23.05.2022 г.). На втором этапе на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ (ГАУЗ РКБ МЗ РТ) в отделении травматологии № 2 (микрохирургии) проводили клиническую апробацию разработанного устройства.

Клинический случай

Пациент П., 35 лет, поступил в отделение микрохирургии ГАУЗ РКБ МЗ РТ с диагнозом «повреждение правого плечевого сплетения». На догоспитальном этапе на основании клинико-неврологического обследования пациента провели сбор анамнеза с выявлением причин травмы, даты получения и механизма травмы, срока поступления в лечебное учреждение, пола, возраста и сопутствующих заболеваний. Это позволило оценить соматический и неврологический статус, степень выраженности проявлений травмы, установить предварительный диагноз с выявлением предполагаемого уровня поражения. Оценивали клинические проявления повреждения в виде нарушений двигательных функций и чувствительности.

Было установлено, что травма была получена за 5 месяцев до поступления в стационар в результате дорожно-транспортного происшествия. Пациенту была выполнена рентгенограмма плеча в прямой проекции и изготовлено индивидуальное устройство для лечения повреждённых стволов плечевого сплетения. По форме и размерам головы пациента из полиэтилена низкой плотности был изготовлен шлем, а по форме и размерам плечевого сустава – фиксирующее кольцо из педилина. За 12 часов до операции на плечевом сплетении пациенту была проведена липосакция с целью забора жировой ткани и выделения клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ-ЖТ).

Доступ к повреждённому первичному нервному стволу был осуществлён под эндотрахеальным наркозом. После иссечения рубцово-изменённой ткани дефект нерва составил 5 см, что не позволило осуществить сшивание концов нерва между собой без натяжения. Чтобы избе-

жать использования аутонервного трансплантата, положение верхней конечности было изменено. Для этого приблизили надплечье к шейному отделу позвоночника так, чтобы концы нервного ствола удалось сшить с использованием микрохирургической техники. Во время оперативного лечения провели ревизию зоны повреждения нервного ствола, мобилизовали проксимальный и дистальный концы повреждённого нерва, обеспечили приведение плеча к голове, и выполнили микрохирургическую эпипериневральную нейрорафию. По завершению вмешательства на стволах плечевого сплетения для улучшения результатов реконструктивной операции пациенту провели аутотрансплантацию ранее выделенных клеток СВФ-ЖТ в количестве 7–10 млн. Клетки вводили шприцом с инсулиновой иглой эндоневрально в зону поражения и параневрально. Зону трансплантации покрыли тонким слоем фибринового клея Tissucol-Kit (Baxter AG, Австрия).

Конечность в приведённом положении фиксировали в устройстве. После окончания операции пациенту с целью сохранения достигнутого положения нервных окончаний на сегменте конечности с опорой в подмышечной впадине закрепили фиксирующее кольцо и надели на голову шлем. Операцию завершили ушиванием операционной раны.

Спустя четыре недели после операции пациент самостоятельно, по заранее определенному режиму, параллельно по двум резьбовым штангам производил дозированный поворот гаек, расположенных на концах резьбовых штанг, перемещая

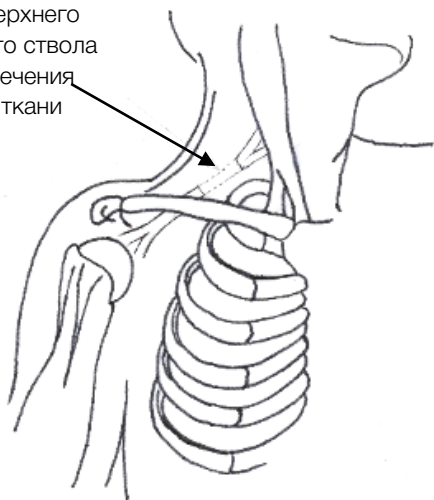
фиксирующее кольцо в дистальном направлении, до полного выведения конечности в физиологическое положение. Темп разгибания выдерживался в режиме 1 мм в сутки, что соответствовало полному обороту гайки (рис. 1).



Рисунок 1. Пациент П. после нейрорафии стволов плечевого сплетения и установки устройства для дистракции нервов

Figure 1. Patient P. after brachial plexus neurorhaphy and installation of a nerve distraction device

Дефект верхнего
первичного ствола
после иссечения
рубцовой ткани



Шов верхнего
первичного ствола –
устранение дефекта
при помощи аппарата
для дистракции
стволов плечевого
сплетения

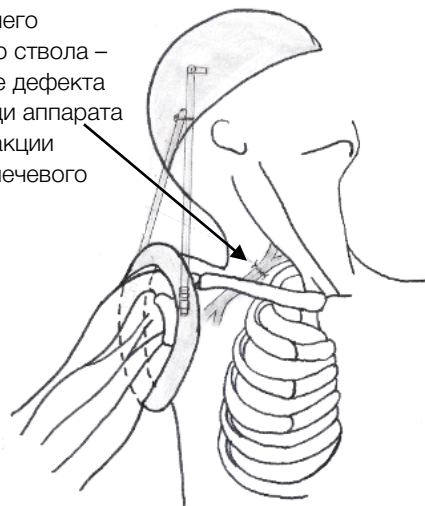


Рисунок 2. Схема шва плечевого сплетения с установкой аппарата для дистракции стволов плечевого сплетения

Figure 2. Scheme of the suture of the brachial plexus with the installation of a device for distraction of the trunks of the brachial plexus

Двигательная функция. Оценку восстановления двигательной функции проводили при поступлении в отделение и на разных сроках после операций. Для исследования утраты и восстановления двигательной функции поражённых мышц применяли классификацию Санкт-Петербургского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова, где М0 – отсутствие сокращений (паралич), М1 – едва заметные сокращения, М2 – отчётливые сокращения без движений в суставах, М3 – слабые движения в суставах (полезная степень восстановления), М4 – движения с преодолением некоторого сопротивления, М5 – нормальная сила.

Электронейромиографическое исследование. Методом стимуляционной электронейромиографии регистрировали амплитудно-временные характеристики моторных ответов с исследуемых мышц в ответ на стимуляцию из исковых точек поражения структур плечевого сплетения. Количество двигательных единиц (КДЕ) определяли путём вычисления соотношения амплитуд максимального и минимального М-ответа для каждой мышцы на повреждённой и интактной конечности. Также определялась скорость распространения возбуждения по стволам и длинным ветвям плечевого сплетения. Данные, полученные на интактной конечности, использовали в качестве контроля.

Для регистрации моторных ответов использовали электромиограф «Нейрософт МВП-4» (Нейрософт, Россия). Отводящие поверхностные электроды, активный электрод устанавливали на мышцу, референтный отводящий электрод на костный выступ или сухожильную часть. Стимуляция нервов проводили вилочковым электродом в наиболее доступной точке. При этом электрод располагали таким образом, что катод находился более дистально. Стимуляцию выполняли прямоугольным импульсом длительностью 0,1–0,5 мс. Силу тока измеряли в миллиамперах и изменяли с установленным шагом в 1 мА. Для получения достоверного М-ответа при непрямой стимуляции нерва силу стимула постепенно наращивали до регистрации максимального и стойкого ответа.

Результаты

Посттравматическое восстановление пациента проходило без осложнений. Оперированная

конечность была выведена в физиологическое положение спустя 1,5 месяца после операции. На сроке до 6 месяцев после операции были зафиксированы слабые движения в суставах и восстановление поверхностной болевой и тактильной чувствительности во всей автономной зоне, что соответствовало функциональному результату М3–S3. На сроке 9,5 месяцев получено восстановление функции отведения плеча и сгибание предплечья в локтевом суставе с функциональным результатом М5–S4 (рис. 3). В течение 24 месяцев функциональный результат оставался стабильным. В ходе проведения электромиографического исследования на сроках 0–6 месяцев, 6–12 месяцев и 12–24 месяца после нейрорафии и установки аппарата для дозированной дистракции стволов плечевого сплетения с применением клеток СВФ-ЖТ было зафиксировано увеличение КДЕ. Так, за вторые 6 месяцев после операции КДЕ увеличилось на 48,3 %, а за год прибавка составила 24,7 % (рис. 4).

Обсуждение

Несмотря на существенный прогресс в хирургии повреждений плечевого сплетения, обусловленный развитием науки и внедрением микрохирургической техники, позволившим значительно обогатить арсенал оперативных вмешательств, не всегда удаётся добиться успешного исхода лечения пациентов. Для повышения эффективности хирургического лечения повреждений плечевого сплетения необходимо создание условий для усиления естественных процессов посттравматической регенерации восстанавливаемого нервного ствола, однако проблема регенерации периферического нерва остаётся одной из сложно решаемых. Для достижения этой цели перспективным представляется разработка методов, позволяющих осуществить сопоставление рассечённых фрагментов нерва без вставки и применение стимуляторов регенерации.

Главная цель любого подхода к стимуляции регенерации повреждённых периферических нервов – создать наиболее благоприятную среду для регенерации аксонов в течение длительного периода времени. В современном контексте восстановление нервов больше не рассматривается как вопрос исключительно микрохирургической реконструкции [6].



Рисунок 3. Функциональный результат на сроке 9 месяцев после нейрорафии стволов плечевого сплетения с аутотрансплантацией СВФ-ЖТ и дистракцией нервов с использованием аппарата для дистракции нервов

Figure 3. Functional outcome at 9 months after neurorhaphy of the brachial plexus trunks with SVF-AT autotransplantation and nerve distraction using a nerve distraction apparatus

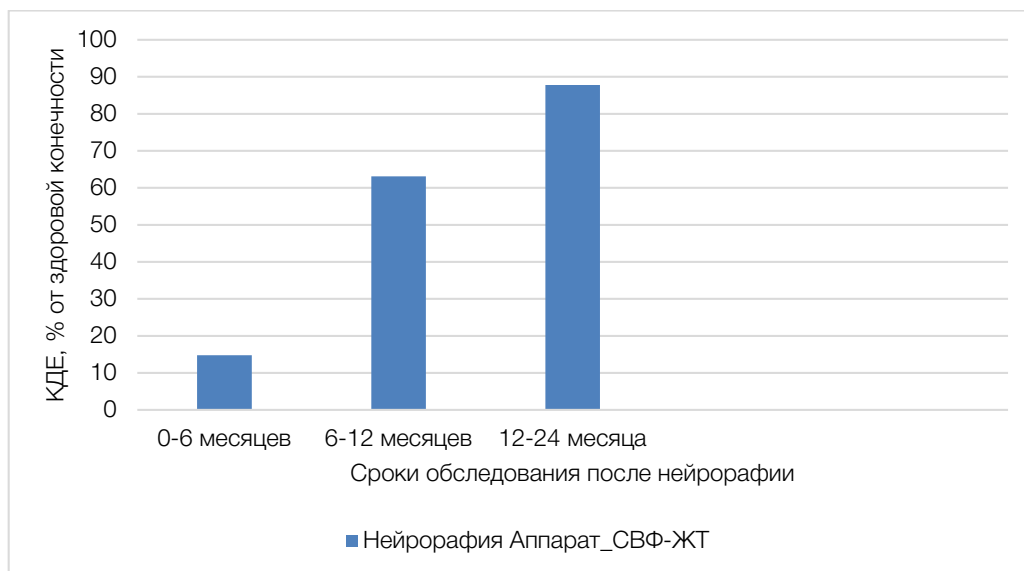


Рисунок 4. Результаты электромиографического исследования пациента П. на сроках 0–6, 6–12 и 12–24 месяцев после нейрорафии стволов плечевого сплетения с аутотрансплантацией СВФ-ЖТ и дистракцией нервов с использованием аппарата для дистракции нервов

Figure 4. Results of an electromyographic study of patient P. at 0–6, 6–12, and 12–24 months after neurorhaphy of the brachial plexus trunks with SVF-AT autotransplantation and nerve distraction using a nerve distraction apparatus

Для этого активно развивающегося направления всё чаще используется термин «тканевая инженерия», поскольку он отражает поиск междисциплинарных и комплексных стратегий лечения, направленных на поддержание выживания нейронов, стимуляцию роста аксонов и восстановление утраченных функций [7].

Учитывая, что самым эффективным методом лечения является прямой шов для сокращения диастаза между концами нерва, в работе был исследован способ приведения конечности с помощью разработанного устройства для восстановления повреждённых стволов плечевого сплетения, позволяющего снизить травматичность оперативного вмешательства за счёт неинвазивного замещения дефекта нерва, при сокращении сроков лечения. На сроке 9,5 месяцев получено восстановление функции отведения плеча и сгибание

предплечья в локтевом суставе с функциональным результатом M5–S4. Полученные эффекты несомненно были достигнуты за счёт нейрорафии последующей дозированной дистракцией стволов плечевого сплетения, исключающих дополнительную травматизацию.

Выводы

При всестороннем исследовании эффектов дозированной тракции стволов плечевого сплетения было зафиксировано достоверное увеличение количества двигательных единиц, что даёт нам основание заключить, что данный хирургический подход можно рассматривать как возможную альтернативу аутонервной пластике нерва при протяжённых диастазах между концами нерва, а также метода неинвазивной стабилизации конечности на этапе осуществления дозированной тракции.

Литература/References

- 1 Raza C., Riaz H.A., Anjum R., Shakeel N.U.A. Repair strategies for injured peripheral nerve: Review. *Life Sci.* 2020;243:117308. PMID: 31954163, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117308>
- 2 Bahm J., Esser T., Sellhaus B., El-kazzi W., Schuind F. Tension in Peripheral Nerve Suture. In V. Vanaclocha, & N. Sáiz-Sapena (Eds.), *Treatment of Brachial Plexus Injuries. IntechOpen*. 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78722>
- 3 Li Y., Ma Z., Ren Y., Lu D., Li T., Li W. et al. Tissue Engineering Strategies for Peripheral Nerve Regeneration. *Front Neurol.* 2021;12:768267. PMID: 34867754, <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.768267>
- 4 Hussain G., Wang J., Rasul A., Anwar H., Qasim M., Zafar S. et al. Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery. *Int. J. Biol. Sci.* 2020;16:116–134. PMID: 31892850, <https://doi.org/10.7150/ijbs.35653>
- 5 Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods. *Acta Biomater.* 2020;106:54–69. PMID: 32044456, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.02.003>
- 6 Rebowe R., Rogers A., Yang X., Kundu S., Smith T., Li Z. Nerve Repair with Nerve Conduits: Problems, Solutions, and Future Directions. *J Hand Microsurg.* 2018;10:61–65. PMID: 30154617, <https://doi.org/10.1055/s-0038-1626687>
- 7 Kobayashi E., Haga J. Translational microsurgery. A new platform for transplantation research. *Acta Cir Bras.* 2016;31:212–217. PMID: 27050793, <https://doi.org/10.1590/S0102-865020160030000010>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

Богов Алексей

Андреевич

научный сотрудник, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия

ORCID 0000-0003-0589-2434

Вклад в статью 50 % – разработка концепции и проведение исследования

**Ахтямов Ильдар
Фуатович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия
ORCID 0000-0002-4910-8835

Вклад в статью 10 % – окончательное утверждение для публикации рукописи

**Данилов Валерий
Иванович**

доктор медицинских наук, профессор, руководитель нейрохирургического направления, Межрегиональный клинико-диагностический центр; заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

ORCID 0000-0002-2017-7001

Вклад в статью 10 % – интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Старостина Ирина
Георгиевна**

младший научный сотрудник НКЦ прецизионной и регенеративной медицины, преподаватель кафедры генетики ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

ORCID 0000-0002-9165-7432

Вклад в статью 10 % – подготовка СВФ-ЖТ, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Ханнанова Илюза
Гаделевна**

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник исследовательского отдела, врач отделения № 2, Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия

ORCID 0000-0002-3285-6933

Вклад в статью 10 % – анализ данных

**Богов Андрей
Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, Казанская государственная медицинская академия Казань, Россия

ORCID 0000-0003-2394-8788

Вклад в статью 10 % – обоснование рукописи и помощь в проведении исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания

Статья поступила 10.11.2022

Одобрена после рецензирования 16.01.2023

Принята в печать 25.01.2023

Received November, 11th 2022

Approved after reviewing January, 16th 2023

Accepted for publication January, 25th 2023

СОЧЕТАННЫЙ ПЕРЕЛОМ ТЕЛА И ЗАДНЕГО ОТРОСТКА ТАРАННОЙ КОСТИ С ПЕРИТАРАННЫМ ВЫВИХОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В.А. Зацепин¹, С.В. Новиков¹, М.А. Панин^{1, 2}, Р.Н. Алиев^{2, 3}, А.А. Прохоров^{1, 4}

¹Городская клиническая больница № 17, Москва

²Российский университет дружбы народов, Москва

³Городская клиническая больница № 31, Москва

⁴Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

Резюме. Уникальность данного клинического случая обусловлена редким сочетанием перитаранного вывиха таранной кости с переломом её тела и заднего отростка. Описания такого же клинического случая в литературе не было обнаружено, однако доказано, что подобные травмы имеют неблагоприятный прогноз и чреваты множественными осложнениями. Также ограниченность информации, связанная с низкой встречаемостью такого вида тяжёлых травм, ставит практикующих специалистов перед трудностями диагностики и лечения. Мужчина 35-ти лет получил травму во время игры в баскетбол. При поступлении на компьютерной томографии (КТ) выявлен перелом тела таранной кости со смещением дистального отломка и вывихом его в таранно-ладьевидном, подтаранном и таранно-большеберцовом суставах, а также перелом заднего отростка таранной кости. После неудачной попытки закрытого вправления выполнено открытое устранение вывиха и репозиция отломков с последующим остеосинтезом перелома тела таранной кости. В послеоперационном периоде проводилась дополнительная иммобилизация в аппарате наружной фиксации с последующей заменой на функциональный ортез. Через 6 месяцев после травмы пациент восстановил уровень своей повседневной активности практически полностью, на контрольной КТ не обнаружено признаков посттравматического артроза подтаранного и голеностопного суставов, однако обнаружены признаки развития частичного асептического некроза таранной кости. Эта травма уникальна, и, несмотря на всю её тяжесть, применение правильной тактики лечения может обеспечить удовлетворительный клинический и функциональный результат.

Ключевые слова: перитаранный вывих, перелом тела таранной кости, остеосинтез.

Для цитирования: Зацепин В.А., Новиков С.В., Панин М.А., Алиев Р.Н., Прохоров А.А. Сочетанный перелом тела и заднего отростка таранной кости с перитаранным вывихом (клинический случай). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):103–113. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CASE.3>

TALAR BODY AND POSTERIOR TALAR PROCESS FRACTURE COMBINED WITH PERITALAR LUXATION (CLINICAL CASE)

V.A. Zatsepin¹, S.V. Novikov¹, M.A. Panin^{1, 2}, R.N. Aliev^{2, 3}, A.A. Prokhorov^{1, 4}

¹Moscow City Clinical Hospital № 17, Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁴Moscow City Clinical Hospital № 31, Moscow

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow

Abstract. The uniqueness of this clinical case is due to a rare combination of peritalar luxation of the talus with a fracture of its body and posterior process. No description of the same clinical case was found in the literature, however, it has been proven that such injuries have an unfavorable prognosis and are fraught with multiple complications. Also, the limited information associated with the low incidence of this type of severe injury puts practitioners in front of the difficulties of diagnosis and treatment. A 35-year-old man was injured while playing basketball. Upon admission, computed tomography (CT) revealed a fracture of the body of the talus with displacement of the distal fragment and its dislocation in the talonavicular, subtalar and talo-tibial joints, as well as a fracture of the posterior process of the talus. After an unsuccessful attempt at closed reduction, open removal of the dislocation and reposition of fragments were performed, followed by osteosynthesis of the fracture of the body of the talus. In the postoperative period, additional immobilization in the ANF was performed, followed by replacement with a functional orthosis. 6 months after the injury, the patient restored the level of



his daily activities almost completely, the control CT showed no signs of post-traumatic arthrosis of the subtalar and ankle joints, however, there were signs of the development of partial aseptic necrosis of the talus. This injury is unique, and despite its severity, the use of the correct treatment tactics can provide a satisfactory clinical and functional outcome.

Key words: peritalar luxation, talar body fracture, osteosynthesis.

Cite as: Zatsepin V.A., Novikov S.V., Panin M.A., Aliev R.N., Prokhorov A.A. Talar body and posterior talar process fracture combined with peritalar luxation (clinical case). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):103–113. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CASE.1>

Введение

Переломы тела таранной кости являются редкими и серьёзными травмами. Высокая вариабельность переломов таранной кости и относительно низкая частота в сочетании с высоким процентом последующих осложнений делают лечение этих травм сложной задачей для хирурга [1, 2]. Они составляют менее 1 % всех переломов и 13–23 % переломов таранной кости [3]. Вывих, при котором происходит разобщение суставных поверхностей как в таранно-ладьевидном, так и в подтаранном суставах, более правильно с анатомической точки зрения называть «перитаранным вывихом», чем подтаранным вивихом [4]. Однако, одновременный перелом тела и заднего отростка таранной кости совместно с её перитаранным вывихом является ещё более редкой травмой, и в литературе описания однотипного перелома-вывиха обнаружено не было. Соответствующим лечением, как рекомендуют другие авторы, является анатомическая репозиция и внутренняя фиксация [1, 5, 6]. Травма с перелома-вывихом таранной кости может иметь неблагоприятный прогноз. Послеоперационные осложнения, вызванные нарушением кровоснабжения таранной кости и дисконгруэнтностью суставных поверхностей, могут привести к аваскулярному некрозу и/или посттравматическому остеоартрозу [7].

Клинический случай

Мужчина 35-ти лет без сопутствующей патологии был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приёмное отделение с травмой левого голеностопного сустава. Пострадавший в прошлом профессиональный баскетболист, весом больше 100 килограмм, ростом 2 метра (вес 110, рост 212 см). Из анамнеза известно, что пациент получил травму во время игры в баскетбол, после прыжка неудачно приземлился на левую стопу, находящуюся в положении подошвенного сгибания и супинации. Сразу после травмы пострадав-

ший отметил выраженную боль и деформацию в области левого голеностопного сустава, не опоропособность левой нижней конечности.

При физикальном осмотре левая стопа находилась в вынужденном положении, отмечалась супинация и приведение стопы. Активные и пассивные движения в голеностопном суставе отсутствовали, движения пальцев стопы были сохранены в полном объёме. Кожа в области переднелатеральной поверхности голеностопного сустава была натянутой, бледной. Стопа была тёплой на ощупь, острых нейроциркуляторных расстройств обнаружено не было. На КТ левого голеностопного сустава и стопы был обнаружен перелома-вывих таранной кости: определялось полное разобщение в таранно-ладьевидном и подтаранном суставах, медиальное смещение стопы и оскольчатый перелом тела таранной кости (рис. 1).

После дополнительного обследования пациент был поднят в операционную, где под спинальной анестезией выполнена попытка закрытого вправления вывиха и репозиции таранной кости, которая не увенчалась успехом. Учитывая риски нарушения кровоснабжения таранной кости, формирования пролежня кожи в области переднелатеральной поверхности голеностопного сустава, риски нарастания отёка и развития нейроциркуляторных расстройств в левой стопе, в течение трёх часов было проведено открытое вправление вывиха и репозиция отломков. Выполнен переднелатеральный доступ к таранной кости, был рассечён натянутый нижний удерживатель разгибателей пальцев стопы, устранена интерпозиция мягких тканей, после чего удалось устранить медиальное смещение стопы. Ось левой нижней конечности визуально была восстановлена, однако не удавалось устранить смещение таранной кости, из-за чего сохранялось разобщение в таранно-ладьевидном, таранно-большеберцовом и подтаранном суставах. Для определения дальнейшей тактики лечения интра-

операционно было принято решение о проведении дополнительной КТ-диагностики, фиксации достигнутого положения в стержневом аппарате наружной фиксации (АНФ) голень-стопа и временном закрытии раны провизорными швами. На повторной КТ выявлено, что стопа находилась на своём месте, но сохранялся полный вывих в таранно-ладьевидном и подтаранном суставах, а также удалось до конца понять полную картину перелома таранной кости. Определялся корональный перелом тела и оскольчатый перелом заднего отростка таранной кости (рис. 2).

После повторной КТ пациент был вновь поднят в операционную. Дальнейшая тактика лечения заключалась в выполнении дополнительного, переднемедиального, доступа к таранной кости, переднелатеральный доступ также использовался. Манипулируя отломками из двух доступов достаточно легко удалось устранить смещение таранной кости и

осуществить репозицию отломков в нормальное положение. В последующем под ЭОП-контролем был проведён остеосинтез перелома таранной кости двумя канюлированными спонгиозными винтами с неполной резьбой, проведёнными из головки через шейку в блок таранной кости. Выполнялось послойное ушивание ран, восстановление нижнего удерживателя сухожилий разгибателей пальцев стопы. В связи с тем, что пациенту уже был наложен АНФ «голень-стопа», принято решение о сохранении иммобилизации в послеоперационном периоде в аппарате. На итоговой контрольной КТ: вывих таранной кости устранён, блок таранной кости восстановлен, положение отломков и фиксаторов корректное, но был обнаружен костный дефект таранной кости, переходящий на подтаранный сустав (рис. 3). Послеоперационный период протекал без особенностей, и пациент был выписан на амбулаторное долечивание на третьи сутки.

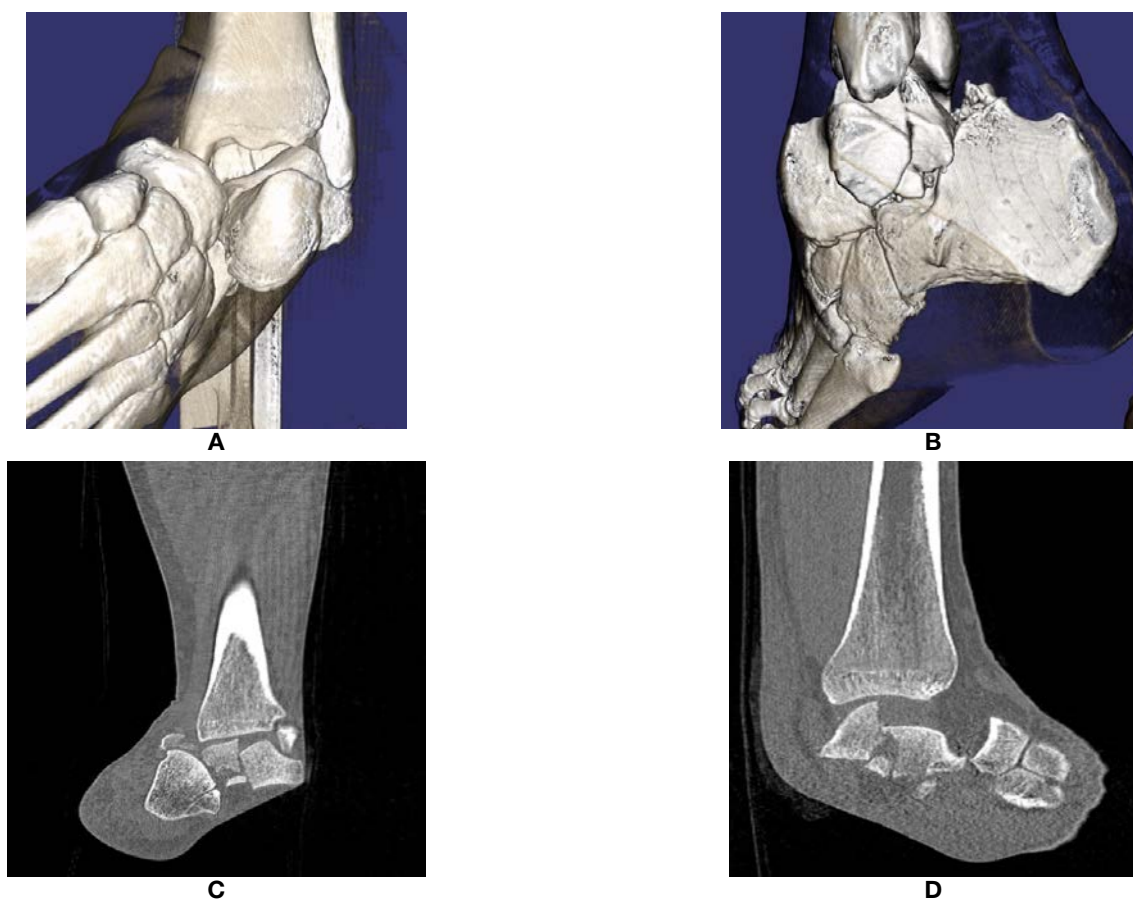


Рисунок 1. Компьютерная томография при поступлении: **А** – 3D-реконструкция вид спереди; **В** – 3D-реконструкция вид сзади; **С** – фронтальный срез; **Д** – сагиттальный срез

Figure 1. CT scan at admission: **A** – 3D reconstructed anterior view; **B** – 3D reconstructed posterior view; **C** – frontal slice; **D** – sagittal slice

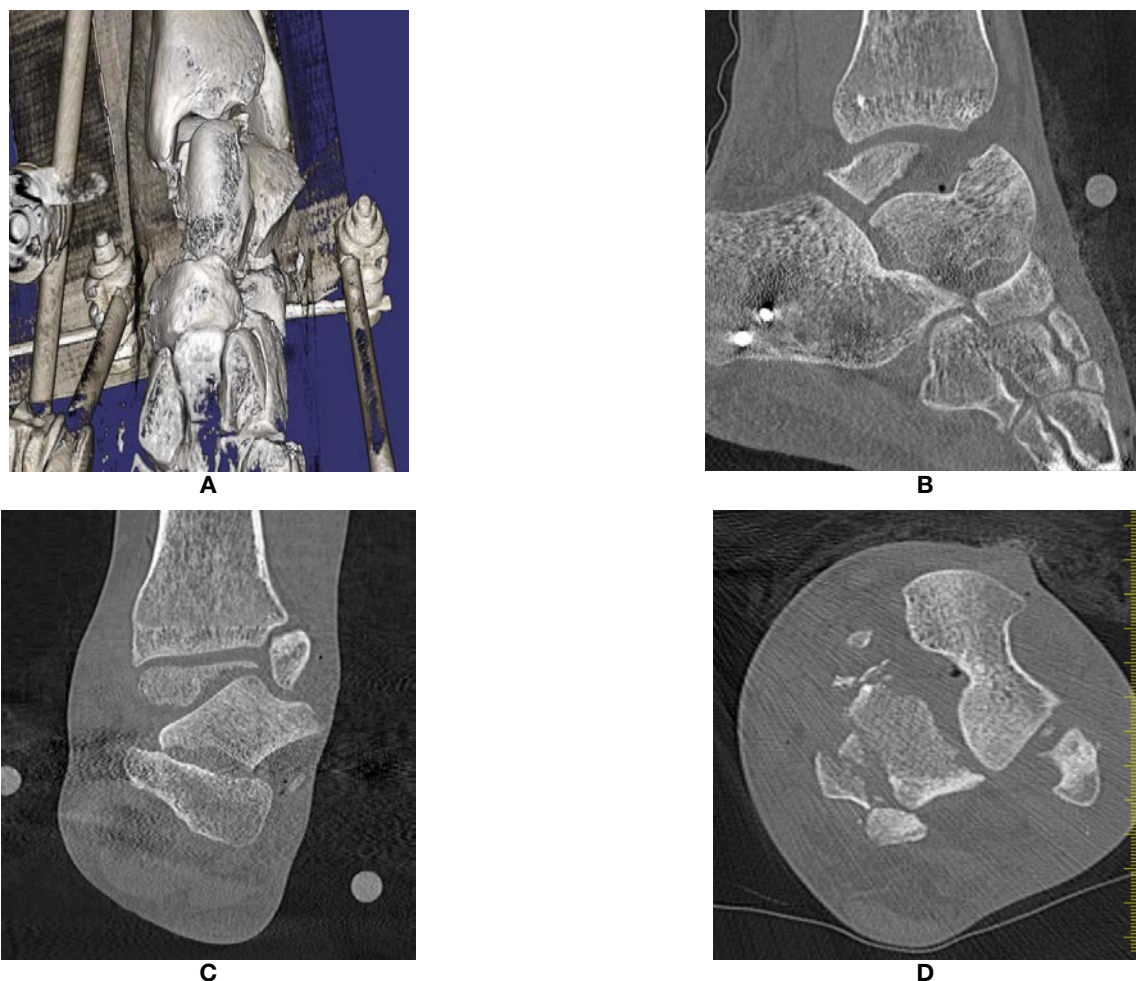


Рисунок 2. Компьютерная томография после попытки открытого вправления и иммобилизации в АНФ: **А** – 3D-реконструкция вид спереди; **В** – сагиттальный срез; **С** – фронтальный срез; **Д** – аксиальный срез

Figure 2. Computed tomography scan after attempted open reduction and immobilisation in ANF: **A** – 3D reconstructed anterior view; **B** – sagittal slice; **C** – frontal slice; **D** – axial slice

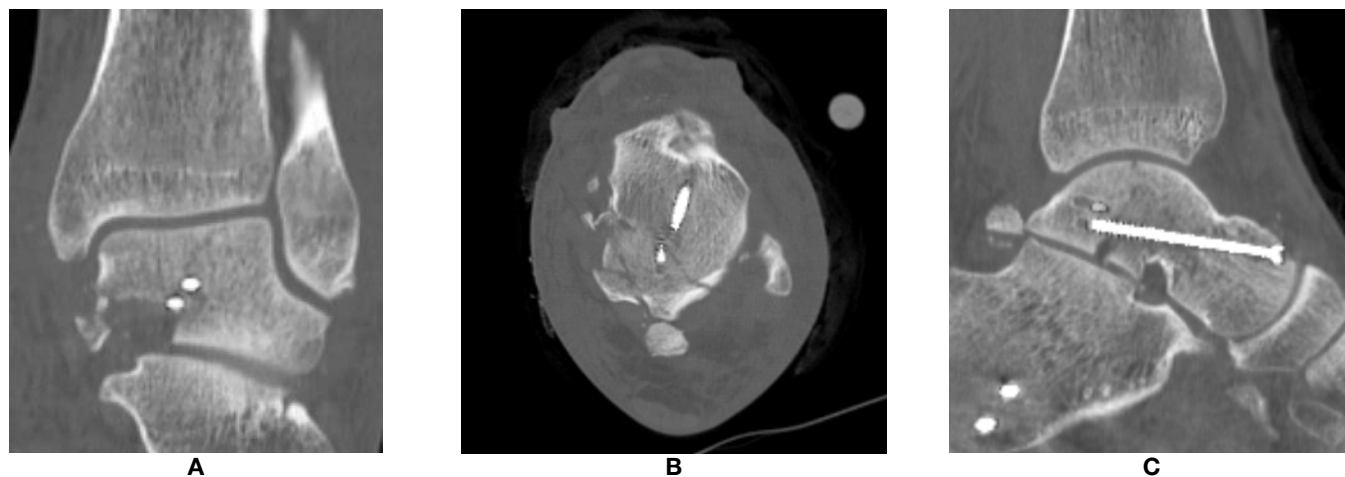


Рисунок 3. Компьютерная томография после вправления вывиха и остеосинтеза таранной кости: **А** – фронтальный срез; **В** – аксиальный срез; **С** – сагиттальный срез

Figure 3. Computed tomography after reduction and osteosynthesis of the talus: **A** – frontal view; **B** – axial section; **C** – sagittal section

Через 3 недели пострадавший был вновь госпитализирован в больницу, выполнен демонтаж АНФ. Пациент испытывал трудности с заживлением раны по наружной поверхности стопы, жаловался на умеренные парестезии в области латеральной поверхности стопы, что соответствует зоне прохождения поверхностного малоберцового нерва. Отмечено сохранение раны по передне-латеральной поверхности: образовались краевые некрозы кожи, сформировался пролежень кожи в этой же области вследствие сдавления и натяжения кожи, смещённой таранной костью (рис. 4). Были продолжены перевязки, рана заживала вторичным натяжением. Проблем с заживлением раны в области переднемедиального доступа не было. Последующая иммобилизация продолжалась в функциональном ортезе без нагрузки на травмированную конечность в течение 9 недель, разработка движений была начата сразу после демонтажа АНФ. Через 12 недель с момента травмы на контрольной рентгенографии левого голеностопного сустава определялись консолидированный перелом таранной кости и частичный признак Хокинса, что может говорить об аваскулярном некрозе блока таранной кости (рис. 5). Активных жалоб не было, ортез был снят, пациент присту-

пил к активной реабилитационной программе, разрешена ходьба с постепенно увеличивающейся нагрузкой на левую нижнюю конечность.

На 6-м месяце пациент полностью перенёс вес на травмированную конечность и вернулся к повседневному уровню активности, предшествующему травме за исключением интенсивных спортивных нагрузок (спринтерский бег, прыжки на большое расстояние и т.п.). Жалоб на боли или дискомфорт в области голеностопного сустава не предъявлял и сообщал об удовлетворённости курсом проведённого лечения. При физикальном осмотре у пациента отмечено восстановление полного объёма движений в голеностопном, подтаранном суставах и поперечном суставе предплюсны, равного контралатеральной стороне (рис. 6). Компьютерные томограммы показали консолидированный перелом тела и заднего отростка таранной кости. Суставные поверхности, образующие голеностопный, подтаранный и таранно-ладьевидный суставы конгруэнтны, однако сохранялся костный дефект таранной кости, определялся склероз заднемедиальной части блока таранной кости, что может говорить о частичном аваскулярном некрозе. Признаков посттравматического остеоартроза обнаружено не было (рис. 7).

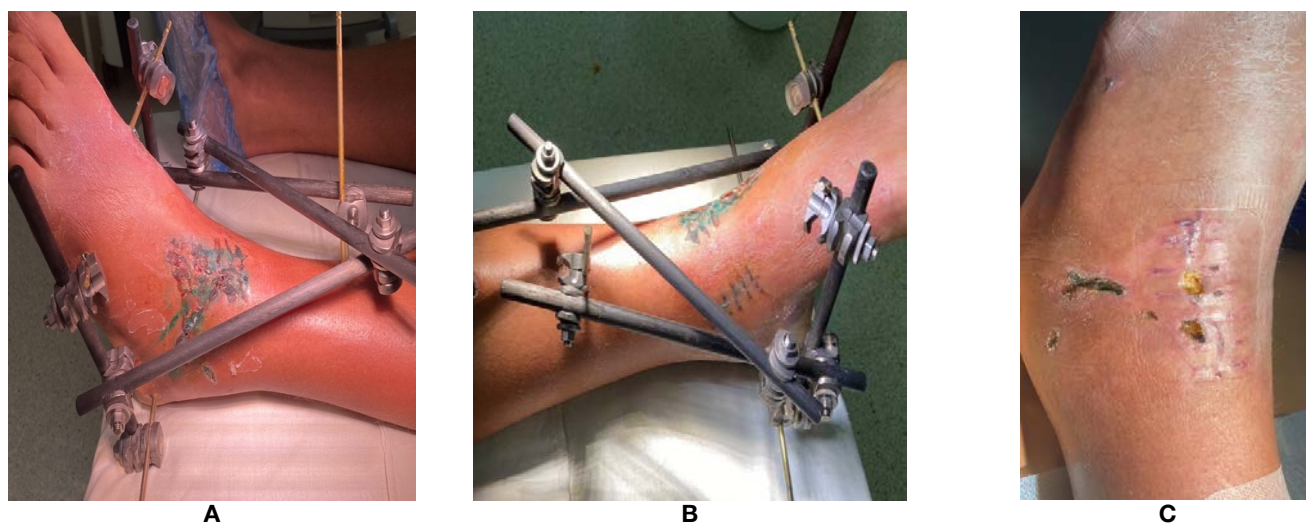


Рисунок 4. Вид ран и состояние кожных покровов перед демонтажом АНФ и после демонтажа спустя 3 недели: **А** – вид с латеральной стороны в АНФ; **В** – вид с медиальной стороны в АНФ; **С** – вид раны по латеральной поверхности

Figure 4. Wound view and skin condition before ANF reduction and after reduction at 3 weeks: **A** – lateral view of ANF; **B** – medial view of ANF; **C** – lateral view of wound



Рисунок 5. Рентгенография голеностопного сустава через 12 недель с момента операции, стрелкой указан частичный признак Хокинса: **A** – прямая проекция; **B** – боковая проекция

Figure 5. Radiograph of the ankle 12 weeks after surgery, arrow indicates partial Hawkins sign: **A** – direct view; **B** – lateral view



Рисунок 6. Объём движений в голеностопном суставе: **A** – тыльное сгибание; **B** – подошвенное сгибание

Figure 6. Range of motion of the ankle: **A** – dorsiflexion; **B** – plantar flexion

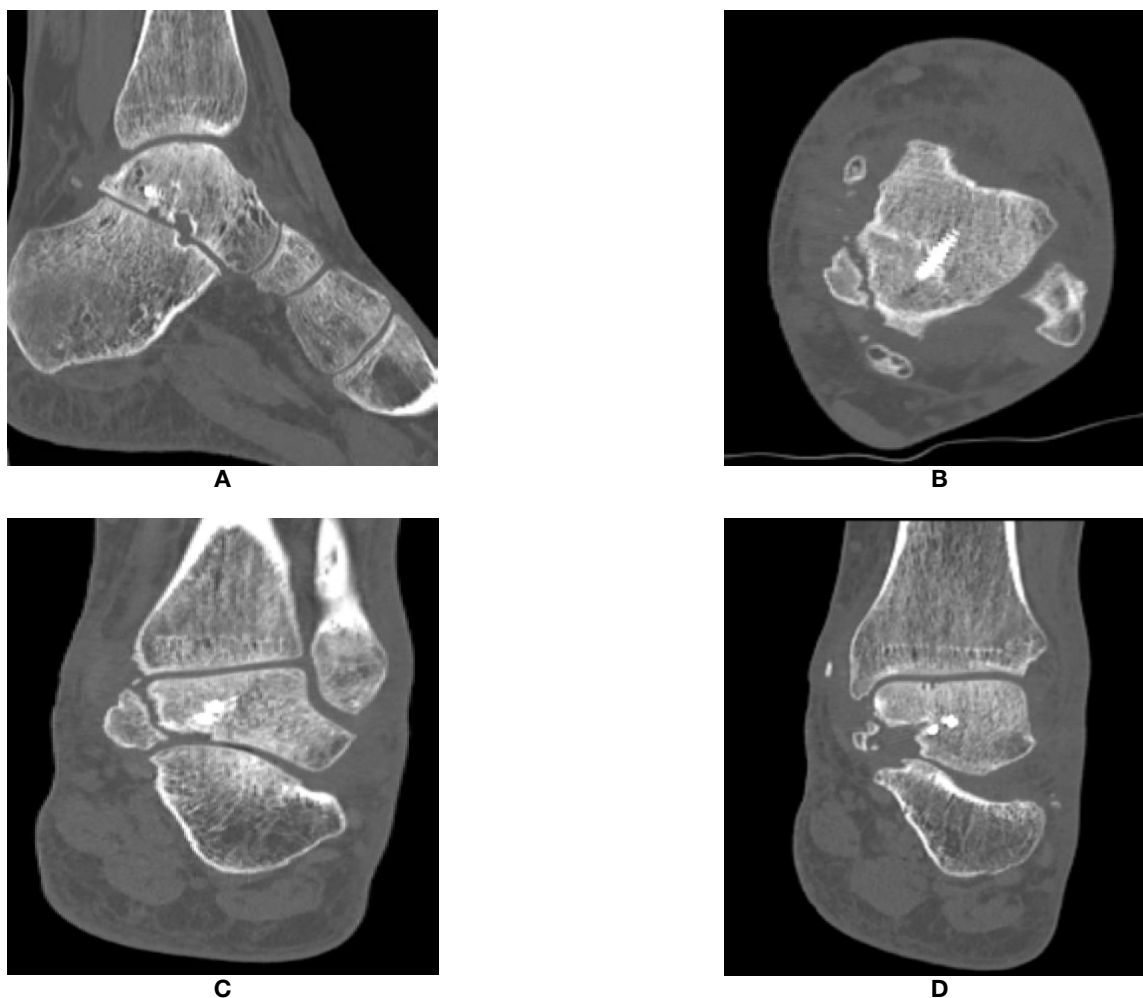


Рисунок 7. Компьютерная томография через 6 месяцев после травмы: **А** – сагиттальный срез; **В** – аксиальный срез; **С** – фронтальный срез; **Д** – фронтальный срез на уровне дефекта таранной кости

Figure 7. Computed tomography scan 6 months after injury: **A** – sagittal slice; **B** – axial slice; **C** – frontal slice; **D** – frontal slice at the level of the talus defect

Обсуждение

Примерно в 85 % вывихов вокруг таранной кости происходит медиальное смещение стопы, а головка таранной кости занимает латеральное положение. Всё это результат инверсионной (супинационной) силы, действующей на стопу [8, 9]. Механические препятствия закрытому вправлению встречаются от 10 до 30 % случаев, и связано это может быть с интерпозицией коротким разгибателем пальцев, удерживателем разгибателей или фрагментами перелома. В таких ситуациях требуется открытое вправление [10–12]. Нам также удалось устранить медиальное смещение стопы после рассечения натянутого удерживателя разгибателей и устранения интерпозиции мягкими тканями.

Типичным механизмом, приводящим к перелому тела таранной кости, является высокоэнергетическая травма, полученная в результате падения с высоты или дорожно-транспортного происшествия, вследствие чего происходит осевое сжатие таранной кости между дистальным метаэпифизом большеберцовой кости и пяточной костью [4, 13]. Другие авторы подтверждали схожесть механизма травмы – нефизиологические усилия, например, выраженное каудальное сжатие во время пронации и особенно при супинации стопы [5]. Описываемый механизм травмы совпадает с анамнезом травмы в представленном случае. Закономерно напрашивается вывод о том, что инверсионные силы, действующие на стопу в момент травмы, могут приводить как к вывиху, так и к пе-

релому тела таранной кости или же к сочетанному переломо-вывиху.

Наиболее распространённой классификацией переломов тела таранной кости является классификация Снеппена, согласно которой все переломы тела таранной кости можно разделить на шесть типов: 1) вдавленный перелом блока; 2) корональный срезающий перелом тела; 3) сагитальный срезающий перелом тела; 4) перелом заднего отростка; 5) перелом латерального отростка; 6) раздавленный, многооскольчатый перелом [5]. Соответственно, представленный перелом тела таранной кости можно классифицировать как перелом 2-го, 4-го типа по Снеппену, однако в этой классификации не описывается сочетание переломов с вывихом таранной кости. В связи с этим в классификации переломов шейки таранной кости Хокинса определяется 4-й тип перелома, при котором происходит вывих в таранно-ладьевидном, подтаранном и таранно-большеберцовом суставах [14]. Что интересно, представленный случай аналогичен перелому Хокинса 4-го типа, только перелом проходит через купол тела и задний отросток таранной кости, а не через шейку. Другие авторы также подчёркивают, что вывихи могут возникать вокруг таранной кости в сочетании с переломом в теле таранной кости, хотя и реже, чем с переломом в шейке таранной кости [15].

Классификация переломов шейки таранной кости доктора Хокинса даёт представление о будущем риске развития аваскулярного некроза (AVN), при котором при 4-м типе перелома риск составляет от 70 до 100 % [10, 14]. При сравнении переломов тела и шейки таранной кости другое исследование выявило более чем в два раза большую частоту AVN при переломах шейки (55 %), чем при переломах тела (27 %) [16]. Попробовать дать ответ на вопрос, почему так происходит, представляется возможным, если проанализировать данные о кровоснабжении таранной кости. От задней большеберцовой артерии, проксимальнее её деления на медиальную и латеральную подошвенные артерии, отходит артерия канала предплюсны. Эта артерия проникает в канал предплюсны и анастомозирует с артерией тарсального синуса (пазухи предплюсны), которая является ветвью прободающей малоберцовой артерии. Артерия канала предплюсны представляет

собой основную артерию, снабжающую от 1/2 до 2/3 тела таранной кости [17, 18]. Вполне вероятно, что минимально смещенные переломы шейки таранной кости не прерывают основного вклада этого сосуда в тело таранной кости [1]. Таким образом, мы экстраполируем этот вывод и на переломы тела таранной кости, которые не затрагивают этот сосуд.

Тем не менее в рассматриваемом клиническом случае были обнаружены признаки частично-го аваскулярного некроза небольшого участка тела таранной кости. Об этом говорит склероз заднемедиального отдела купола таранной кости, который можно увидеть на КТ, выполненной спустя 6 месяцев с момента травмы, а также частичный признак Хокинса, наблюдаемый на рентгенограмме через 12 недель. Нарушение кровоснабжения всего или части купола таранной кости приводит к отсутствию признака Хокинса, что указывает на лежащий в основе аваскулярный некроз [19]. Возможно, что имеющийся оскольчатый перелом заднего отростка привёл к дополнительному нарушению кровоснабжения купола таранной кости. Однако, признаков коллапса и разрушения купола таранной кости нет. Костный дефект таранной кости, переходящий на подтаранный сустав, не даёт о себе знать клинически и никак не беспокоит пациента.

Переломы тела таранной кости связаны с самой высокой частотой дегенеративных изменений как в подтаранном, так и в голеностопном суставах [20]. Некоторые авторы описывают 65 % случаев посттравматического большеберцово-таранного артроза и 34 % случаев посттравматического подтаранного артроза [16]. Другие авторы в их серии из 26 пациентов обнаружили 100 %-ю частоту посттравматического артроза. Неудовлетворительные исходы наблюдались в связи с тяжёлыми оскольчатыми переломами, открытыми травмами и сопутствующими переломами шейки таранной кости [21]. У нашего пациента признаки посттравматического артроза не выявлены, что может быть связано с небольшим сроком, прошедшим с момента травмы. Для того, чтобы сделать окончательный вывод, требуется дальнейшее наблюдение.

Лечение переломов тела таранной кости основано на восстановлении целостности большеберцово-таранного и подтаранного суставов [16]. Текущим

стандартом лечения переломов шейки и тела таранной кости с любым смещением является открытая репозиция и внутренняя фиксация. Открытое вправление рекомендуется для прямой визуализации переломов, обеспечивая установление анатомической репозиции [1, 5, 6]. Даже величина смещения чуть более 1 мм при переломах тела является показанием для хирургического лечения [16].

Исторически сложилось, что экстренное лечение и фиксация были рекомендованы при переломах шейки таранной кости из-за высокого риска остеонекроза [22]. В последнее время эта парадигма несколько изменилась. Открытые повреждения, как и при любом другом переломе, требуют неотложной хирургической обработки и стабилизации [23]. Также необходимо срочное вправление вывихов таранной кости, так как это сведёт к минимуму повреждение мягких тканей и сократит сроки ишемии [6]. Закрытые травмы, однако, поддаются более ситуативному подходу к выбору времени операции. Отсроченное лечение защищает от осложнений мягких тканей (расхождение краёв раны, некроз кожи и инфекция) при сравнении с немедленной фиксацией (2–10 % против 77 %) [24]. Кроме того, в настоящее время нет доказательств, связывающих сроки фиксации и развитие посттравматического остеонекроза [6, 21, 23]. Скорее, смещение перелома и сопутствующее повреждение мягких тканей являются предикторами некроза таранной кости [25]. Имеются некоторые ограниченные доказательства того, что отсроченная фиксация может обеспечить лучшие результаты, что, как предполагается, связано с лучшим восстановлением мягких тканей и передачей пациента более опытным хирургам, а также возможностью более тщательного планирования операции [22].

Существуют различные хирургические доступы к таранной кости: переднемедиальный, заднемедиальный, переднелатеральный, заднелатеральный

[1]. Обычно характер и локализация перелома определяют оптимальный выбор доступа [16]. Наиболее часто используется двойной переднемедиальный и переднелатеральный доступ к шейке и передней части тела таранной кости, который обеспечивает хороший обзор и максимальную экспозицию таранной кости [1, 16, 26]. Однако, в случае сложного перелома тела таранной кости этих традиционных доступов бывает недостаточно для осуществления возможности адекватного манипулирования отломками и проведения репозиции, что вызывает необходимость использовать медиальную лодыжечную остеотомию. Она используется для получения доступа к телу таранной кости в ситуациях, когда стандартные доступы не обеспечивают адекватного выделения [27]. Мы испытывали трудности с репозицией и окончательным вправлением таранной кости из одного переднелатерального доступа, но как только был выполнен второй переднемедиальный доступ, практически сразу, без технических трудностей, удалось достигнуть анатомической репозиции и правильного положения таранной кости.

Заключение

В заключении следует отметить, что переломы таранной кости являются уникальными и очень сложными травмами для хирурга, особенно если речь идёт о редко встречающемся сочетанном переломо-вывихе. Для пациента это тяжёлая травма, которая имеет большие риски различных осложнений и неудовлетворительного функционального исхода. Тем не менее применение правильной лечебной тактики может давать благоприятный результат. Надеемся, что наш опыт лечения в представленном клиническом случае будет полезен и интерес для всех врачей и специалистов, занимающихся травмами стопы и голеностопного сустава.

Литература/References

- 1 Sundararajan S., Badurudeen A., Ramakanth R., Rajasekaran S. Management of Talar Body Fractures. *Indian J Orthop.* 2018;52(3):258. https://doi.org/10.4103/ORTHO.IJORTHO_563_17
- 2 Schwartz A., Runge W., Hsu A., Bariteau J.. Fractures of the Talus: Current Concepts. *Foot Ankle Orthop.* 2020;5(1). <https://doi.org/10.1177/2473011419900766>
- 3 Rush S., Jennings M., Hamilton G. Talus fractures: surgical principles. *Clin Podiatr Med Surg.* 2009;26(1):91–103. <https://doi.org/10.1016/J.CPM.2008.09.007>
- 4 Lawrence S., Singhal M. Open hindfoot injuries. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007;15(6):367–376. <https://doi.org/10.5435/00124635-200706000-00006>

- 5 Sneppen O, Christensen S., Krogsøe O., Lorentzen J. Fracture of the body of the talus. *Acta Orthop Scand*. 1977;48(3):317–324. <https://doi.org/10.3109/17453677708988775>
- 6 Vallier H. Fractures of the Talus: State of the Art. *J Orthop Trauma*. 2015;29(9):385–392. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000378>
- 7 Sayegh F., Nikolaides A., Anagnostidis K., Kapetanios G. Simultaneous bilateral fracture-dislocation of the talus: A case report. *Foot (Edinb)*. 2009;19(2):125–129. <https://doi.org/10.1016/J.FOOT.2008.11.001>
- 8 Merchan E. Subtalar dislocations: long-term follow-up of 39 cases. *Injury*. 1992;23(2):97–100. [https://doi.org/10.1016/0020-1383\(92\)90041-P](https://doi.org/10.1016/0020-1383(92)90041-P)
- 9 Bohay D., Manoli A. Subtalar joint dislocations. *Foot Ankle Int*. 1995;16(12):803–808. <https://doi.org/10.1177/107110079501601212>
- 10 Stirton J., Ebraheim N., Ramineni S. Medial peritalar fracture dislocation of the talar body. *Trauma Case Reports*. 2015;1(3–4):32. <https://doi.org/10.1016/J.TCR.2015.08.002>
- 11 Bibbo C., Anderson R., Davis W. Injury characteristics and the clinical outcome of subtalar dislocations: a clinical and radiographic analysis of 25 cases. *Foot Ankle Int*. 2003;24(2):158–163. <https://doi.org/10.1177/107110070302400210>
- 12 Heck B., Ebraheim N., Jackson W. Anatomical considerations of irreducible medial subtalar dislocation. *Foot Ankle Int*. 1996;17(2):103–106. <https://doi.org/10.1177/107110079601700208>
- 13 Ebraheim N., Patil V., Owens C, Kandimalla Y. Clinical outcome of fractures of the talar body. *Int Orthop*. 2008;32(6):773–777. <https://doi.org/10.1007/S00264-007-0399-5>
- 14 Day M., Compton J., Buckwalter J. Leland G. Hawkins, MD—His Life and Orthopaedic Legacy: Talus Fractures and the Hawkins Classification. *Iowa Orthopaedic Journal*. 2018;38:1. Accessed May 4, 2022. <https://pmc/articles/PMC6047388/>
- 15 Galanopoulos I., Fogg Q., Ashwood N. Unusual presentation of more common disease/injury: Posterior talar fracture with dislocation of both talo-navicular and subtalar joints: a variant type II of the Sneppens classification. *BMJ Case Rep*. 2012;2012. <https://doi.org/10.1136/BCR-2012-006457>
- 16 Vallier H., Nork S., Benirschke S., Sangeorzan B. Surgical treatment of talar body fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A Suppl 1(Pt 2):180–192. <https://doi.org/10.2106/00004623-200409001-00008>
- 17 Miller A., Prasarn M., Dyke J., Helfet D., Lorch D. Quantitative assessment of the vascularity of the talus with gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(12):1116–1121. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.00693>
- 18 Gelberman R., Mortensen W. The arterial anatomy of the talus. *Foot Ankle*. 1983;4(2):64–72. <https://doi.org/10.1177/107110078300400204>
- 19 Donnelly E. The Hawkins sign. *Radiology*. 1999;210(1):195–196. <https://doi.org/10.1148/RADIOLOGY.210.1.R99JA08195>
- 20 Elgafy H., Ebraheim N., Tile M., Stephen D., Kase J. Fractures of the talus: experience of two level 1 trauma centers. *Foot Ankle Int*. 2000;21(12):1023–1029. <https://doi.org/10.1177/107110070002101208>
- 21 Lindvall E., Haidukewych G., DiPasquale T., Herscovici D., Sanders R. Open reduction and stable fixation of isolated, displaced talar neck and body fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86(10):2229–2234. <https://doi.org/10.2106/00004623-200410000-00014>
- 22 Gear B. Review of Talus Fractures and Surgical Timing. *Orthop Clin North Am*. 2016;47(3):625–637. <https://doi.org/10.1016/J.OCL.2016.03.008>
- 23 Vallier H., Nork S., Barei D., Benirschke S., Sangeorzan B. Talar neck fractures: results and outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Aug;86(8):1616–24.
- 24 Whitaker C., Turvey B., Illic E. Current Concepts in Talar Neck Fracture Management. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(3):456–474. <https://doi.org/10.1007/S12178-018-9509-9>
- 25 Vallier H., Reichard S., Boyd A., Moore T. A new look at the Hawkins classification for talar neck fractures: which features of injury and treatment are predictive of osteonecrosis? *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(3):192–197. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01680>
- 26 Canale S. Fractures of the neck of the talus. *Orthopedics*. 1990;13(10):1105–1115. doi:10.3928/0147-7447-19901001-06
- 27 Ziran B., Abidi N., Scheel M. Medial malleolar osteotomy for exposure of complex talar body fractures. *J Orthop Trauma*. 2001;15(7):513–518. <https://doi.org/10.1097/00005131-200109000-00009>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка**Зацепин Владислав
Александрович**

врач травматолог-ортопед, отделение травматологии, Городская клиническая больница № 17,
Москва, Россия
E-mail: dr_vls_zn@mail.ru
ORCID 0000-0001-8233-2989
Вклад в статью 20 % – анализ клинических данных

**Новиков Сергей
Викторович**

заведующий отделением травматологии, Городская клиническая больница № 17, Москва, Россия
E-mail: nadin-79@bk.ru
ORCID 0000-0002-5667-5184
Вклад в статью 20 % – обобщение клинических данных

**Панин Михаил
Александрович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет
дружбы народов; врач травматолог-ортопед, отделение ортопедии, Городская клиническая боль-
ница № 17, Москва, Россия
E-mail: panin-mihail@yandex.ru
ORCID 0000-0003-4686-7892
Вклад в статью 20 % – постановка задачи, обобщение результатов

**Алиев Расул
Николаевич**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет
дружбы народов; врач травматолог-ортопед, отделение ортопедии, Городская клиническая боль-
ница № 31, Москва, Россия
E-mail: rasulmed@yandex.ru
ORCID 0000-0002-0876-1301
Вклад в статью 20 % – написание текста работы, анализ результатов

**Прохоров Андрей
Алексеевич**

аспирант факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет име-
ни М.В. Ломоносова; врач травматолог-ортопед отделения травматологии, Городская клиническая
больница № 17, Москва, Россия
E-mail: dr.prohorov.aa@yandex.ru
ORCID 0000-0002-4130-1307
Вклад в статью 20 % – анализ данных литературы

Статья поступила 19.01.2023

Одобрена после рецензирования 22.02.2023

Принята в печать 25.02.2023

Received January, 19th 2022Approved after reviewing February, 22th 2023Accepted for publication February, 25th 2023

ДОНОРСТВО И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

ORGAN AND TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1>

УДК 599.323.4-114.4

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

У.В. Масликова, Н.Н. Попова, М.Ю. Дроков, Е.Г. Хамаганова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

Резюме. Несостоятельность трансплантата – группа осложнений после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, которая встречается по разным данным до 30 % случаев. В группу осложнений входят первичная и вторичная несостоятельность трансплантата, первичная, вторичная и транзиторная гипофункция трансплантата и отторжение трансплантата. Сложности диагностики заключаются в отсутствии единых критериев, принятых в трансплантационном сообществе, и в двоякой интерпретации этих осложнений по данным иностранной литературы. Целью данного обзора литературы было определить наиболее часто встречающиеся критерии различных видов несостоятельности трансплантата и тактику диагностики и лечения. В обзоре мы проанализировали данные различных источников литературы, дали определения несостоятельности и гипофункции трансплантата, проанализировали литературные данные по применяемым методам лечения данных состояний.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, алло-ТГСК, несостоятельность трансплантата, гипофункция трансплантата.

Для цитирования: Масликова У.В., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: диагностика и лечение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):114–125. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1>

GRAFT FAILURE IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL RECIPIENTS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

U.V. Maslikova, N.N. Popova, M.Yu. Drovkov, E.G. Khamaganova

National Medical Research Center of Hematology, Moscow

Abstract. Graft failure is a group of complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which occurs according to different data up to 30%. The group of complications includes primary and secondary graft failure, primary, secondary and transient poor graft function and graft rejection. Diagnostic difficulties consist in the lack of unified diagnostic criteria accepted in the transplantation community and in the dual interpretation of these complications according to the foreign literature. The purpose of this literature review was to identify the most common criteria of different types of graft failure and determine the tactics of diagnosis and treatment. In this review we analyzed data from various literature sources, gave definitions of graft failure and poor graft function. We analyzed the literature data on the methods used to treat these conditions.

Key words: allogeneic stem cell transplantation, allo-HSCT, graft failure, poor graft function.

Cite as: Maslikova U.V., Popova N.N., Drovkov M.Yu., Khamaganova E.G. Graft failure in allogeneic hematopoietic stem cell recipients: diagnosis and treatment. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):114–125. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1>



Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – метод лечения гематологических, онкологических и аутоиммунных заболеваний, при котором пациенту после проведения цитостатической терапии вводят костный мозг или гемопоэтические стволовые клетки крови от донора, который полностью или частично совместим с реципиентом по системе гистосовместимости [1–9].

Благодаря активному использованию гаплоидентичных доноров, увеличению донорских регистров и увеличению трансплантационной активности значительно улучшились показатели выживаемости после алло-ТГСК, однако наравне с этим нарушение функции трансплантата остаётся серьёзной проблемой, ухудшающей общую выживаемость пациентов [10, 11]. Для оценки функции трансплантата в первую очередь необходимо исследование молекулярного химеризма методом ПЦР, которое проводится на 28 день после алло-ТГСК, для подтверждения функционирования трансплантата [12]. Таким образом, первичная оценка молекулярного химеризма на 28 день является днём «отсчёта» для всех видов нарушения функции трансплантата.

Приживление трансплантата является ключевым моментом, влияющим на исход алло-ТГСК. При определении приживления в первую очередь говорят о восстановлении лейкоцитарного роста. Днём приживления трансплантата считается первый из трёх последовательных дней восстановления абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) более 500 кл/мкл вне зависимости от остальных показателей гемограммы [1–3].

Приживление тромбоцитов – первый из трёх последовательных дней с количеством тромбоцитов более 20 тыс./мкл при отсутствии трансфузий тромбоконцентрата на протяжении 7 дней подряд [3]. Однако изолированное восстановление тромбоцитов периферической крови в отсутствие приживления лейкоцитарного роста не является достаточным для констатации приживления.

Восстановление гемоглобина не является классическим критерием приживления трансплантата, однако говорить о нормальной функции трансплантата без восстановления уровня эритроцитов не представляется возможным. Так, за восстановление эритроидного роста считают первый из семи последовательных дней, когда уровень гемоглобина выше 70 г/л без зависимости от трансфузионной поддержки [3–7].

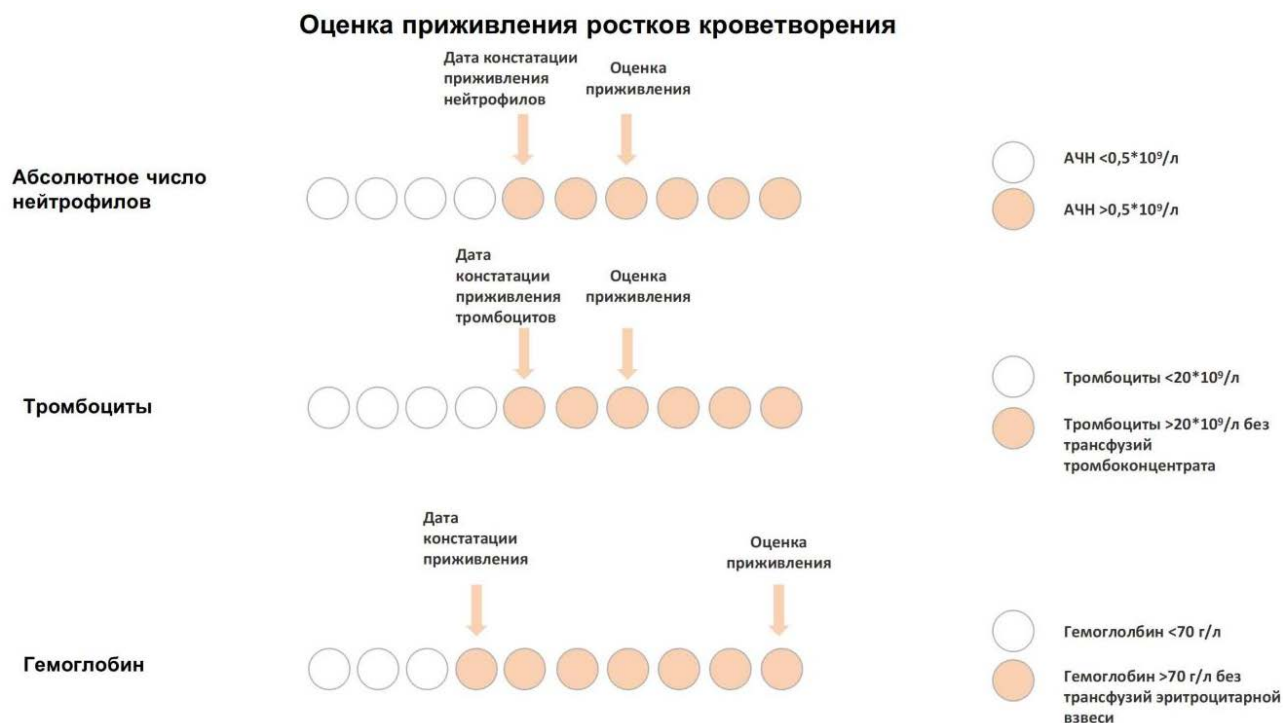


Рисунок 1. Оценка приживления ростков кроветворения

Figure 1. Assessment of engraftment

Другим ключевым моментом оценки функции трансплантата является анализ химеризма. Полный донорский химеризм – это обнаружение более 95% клеток в костном мозге/периферической крови, имеющих донорский генотип [12]. Смешанный химеризм – это выявление 5–94 % клеток в костном мозге/периферической крови, имеющих хозяйское происхождение. Отсутствие донорского химеризма – менее 5 % клеток с донорским генотипом [3]. American Society of Blood and Marrow Transplantation в 2001 году определило, что среди пациентов с неопухолевыми заболеваниями крови стабильный смешанный химеризм может не подвергаться коррекции, а пациенты с опухолевыми заболеваниями системы крови должны добиваться стойкого полного донорского химеризма в ранние сроки после алло-ТГСК.

Несостоятельность трансплантата (НТ) – группа осложнений, которую характеризует двух- или трёхростковая цитопения в сочетании с гипо/аплазией костного мозга. Несостоятельность трансплантата является третьей по значимости причиной смерти (1,5–2,5 %) пациентов после алло-ТГСК после реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (2–6 %) и инфекционных осложнений (6–13 %) [1, 13]. Применение терминов, характеризующих «плохую» функцию трансплантата, в клинической практике остаётся неопределённым из-за схожести терминов в зарубежных источниках, отсутствия единой структуры постановки диагноза, частым отсутствием разделения между первичными и вторичными развитиями цитопений.

В группе НТ выделяют первичную и вторичную несостоятельность трансплантата, отторжение трансплантата, гипofункцию трансплантата. Сложности в постановке диагноза могут наблюдаться в случае смешанного химеризма в сочетании с цитопенией, который ошибочно принимают за гипofункцию трансплантата. Это, в свою очередь, приводит к ошибкам в постановке диагноза и неправильной терапии.

Американское и европейское общества трансплантологов пришли к консенсусу, в соответствии с которым первичная несостоятельность трансплантата (пНТ) трактуется как отсутствие приживления трансплантата к +28 дню после алло-ТГСК (двух- или трёхростковая цитопения с трансфузионной зависимостью) на фоне отсутствия донорского кроветворения (95–100 % хо-

зяйское кроветворение, или 0–5 % донорского) и при обязательном условии отсутствия рецидива заболевания. В зарубежных источниках также встречается термин «неприживление трансплантата», что является синонимом пНТ [3].

Особым случаем является пНТ с восстановлением хозяйского кроветворения (АЧН > 500 кл/мкл). Если восстановление АЧН наблюдается до момента оценки химеризма (до +28 дня), оно может оцениваться как нормальная функция трансплантата, однако после определения 0–5 % донорского химеризма, несмотря на показатели периферической крови, следует установить диагноз пНТ.

Частота развития пНТ широко варьируется и, по разным данным, составляет от 2 до 12,3 %, причём у реципиентов с неопухолевыми заболеваниями системы крови частота развития пНТ в 3 раза выше [14–17]. Особенно опасно развитие пНТ после миелоаблативного кондиционирования, когда вероятность восстановления собственным кроветворением практически отсутствует. Развитие пНТ существенно ухудшает общую выживаемость (ОВ). По данным Olsson и соавт. пятилетняя ОВ составила 22 % у реципиентов с развившейся пНТ по сравнению с 53 %, у которых было констатировано приживление трансплантата с донорским химеризмом [18].

Возврат цитопении с потерей донорского кроветворения в отсутствии рецидива заболевания, развившийся после инициального приживления трансплантата с полным донорским химеризмом, принято называть вторичной несостоятельностью трансплантата (вНТ). Частота развития вНТ несколько ниже, чем первичной, и составляет 1,7–5 % [11, 15]. Slot и соавт. оценили суммарную частоту развития пНТ и вНТ в когорте пациентов с первичным миелофиброзом, где она составила 28 % [19].

Отторжение трансплантата – доказанное иммуноопосредованное отторжение донорского аллотрансплантата [20]. Отторжение трансплантата встречается относительно редко, в 4–6 % случаев, но также сопряжено с плохими показателями выживаемости [21]. Важно отметить, что на сегодняшний день отторжение трансплантата является единственным вариантом несостоятельности трансплантата, для установления диагноза которого обязательным является его лабораторное подтверждение, а именно выявление донор-специфических антител.

Гипофункция трансплантата (ГТ) характеризуется двух- или трёхростковой цитопенией, которая продолжается более 14 дней при наличии полного донорского химеризма ($\geq 95\%$). Гипофункция трансплантата подразделяется на первичную, вторичную и транзиторную. Частота развития ГТ широко варьируется и достигает 33 %, что связано с отсутствием единых критериев в разных трансплантационных центрах [3, 6, 7, 22–24].

Обязательным критерием, по мнению всех авторов, является отсутствие рецидива заболевания и полное донорское кроветворение при молекулярном исследовании химеризма (95–99,9 %).

Первичная ГТ имеет неблагоприятный прогноз – с однолетней ОВ 5 % и двухлетней ОВ 6 % без восстановления кроветворной функции [25–26].

Вторичная ГТ характеризуется теми же критериями цитопении, что и первичная, которые развились de novo после констатации приживления трансплантата.

Суммарная частота развития всех видов ГТ варьируется от 5 до 33 % и, так же как и пНТ, ассоциирована с высокими рисками инфекционных и геморагических осложнений вследствие снижения

уровня тромбоцитов и лейкоцитов [27–30]. Долгосрочный прогноз у пациентов с первичной ГТ значительно хуже, чем у пациентов с «хорошей» функцией трансплантата, т.е. приживление констатировано на фоне полного донорского кроветворения. Так, по данным Sun Y. и соавт. (2022), пятилетняя ОВ у пациентов с первичной ГТ составила 34,6 % против 82,7 % со вторичной ГТ [20].

Наиболее «благоприятным» вариантом ГТ является транзиторная гипофункция (тГТ), которая может возникать под воздействием токсического воздействия лекарственных средств, обладающих миелосупрессивным действием, а также может развиваться на фоне РТПХ, при инфекционных осложнениях. При этом восстановление кроветворения наблюдается после устранения причины, которая привела к развитию цитопении: отмена миелотоксичных лекарственных средств, успешное лечение инфекционных осложнений и РТПХ. Данный вид гипофункции существенно не снижает общую выживаемость при быстром устранении этиологического фактора и успешном восстановлении показателей периферической крови [29–31].

Таблица 1. Критерии гипофункции трансплантата
Table 1. Criteria for poor graft function

Авторы	АЧН	Тромбоциты	Гемоглобин	Молекулярный химеризм
Klyuchnikov E. et al., Stasia A. et al. [19, 20]	< 1,5 тыс/мкл	< 85 г/л	< 30 тыс/мкл	95–100 % донора
Valcarcel D. [75]	< 0,5 тыс/мкл	< 80 г/л	< 20 тыс/мкл	95–100 % донора
Halalheh K. et al. [69]	< 1 тыс/мкл	< 100 г/л	< 30 тыс/мкл	95–100 % донора
Bramanti S. et al [22]	< 0,5 тыс/мкл	< 70 г/л	< 20 тыс/мкл	95–100 % донора
Kharfan-Dabaja M. et al [3]	< 0,5 тыс/мкл	< 70 г/л	< 20 тыс/мкл	95–100 % донора

Таблица 2. Характеристики различных видов несостоятельности трансплантата
Table 2. Characteristics of different types of graft failure

Диагноз		Критерии
Первичная несостоятельность	Неприживление трансплантата	Отсутствие приживления к +28 дню: абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$; гемоглобин менее 70 г/л; тромбоциты менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$. Донорское кроветворение 0–5 %. Отсутствие рецидива заболевания
	Восстановление собственного кроветворения	Констатация приживления к +28 дню. Донорское кроветворение 0–5 %. Отсутствие рецидива заболевания
Вторичная несостоятельность		Цитопения (критерии соответствуют пНТ), которая развилась после инициального приживления. Донорское кроветворение 0–5 %. Отсутствие рецидива заболевания
Гипофункция трансплантата	первичная	Двух- или трёхростковая цитопения (нейтрофилы $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 20 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин < 70 г/л с зависимостью от трансфузионной терапии) длительностью не менее 2 недель, которая развилась после +28 дня алло-ТГСК. Донорское кроветворение 95–100 %. Гипоплазия/аплазия в костном мозге. Отсутствие рецидива заболевания
	вторичная	Цитопения (критерии соответствуют первичной ГТ). Инициально было констатировано приживление трансплантата
	транзиторная	Цитопения (критерии соответствуют первичной ГТ), длительностью менее 2 недель. Развилась на фоне инфекционных осложнений, лекарственной токсичности. Полностью разрешается при устранении этиологического фактора
Отторжение трансплантата		Первичная/вторичная несостоятельность с доказанным иммунным механизмом (обязательно наличие доказанных донор-специфичных анти-HLA-антител)
Смешанный химеризм		Цитопения. Донорское кроветворение 5–95 %

Алгоритм диагностики несостоятельности трансплантата

Ключевой задачей врача-трансплантолога является правильная постановка диагноза для выбора оптимального метода терапии. Таким образом, для оценки трансплантационного статуса и формулирования диагноза необходимо оценить сочетание двух факторов: показателей гемограммы и определить процент донорского кроветворения.

Первичная оценка функции трансплантата у всех пациентов (вне зависимости от показателей периферической крови и констатации приживления) проводится на +28 день после алло-ТГСК. Так, восстановление показателей периферической крови к или на +28 день наряду с донорским кроветворением будет оцениваться как «нормальная» функция трансплантата.

При сохранении на +28 день трёхростковой цитопении с зависимостью от трансфузий и отсутствием донорского кроветворения констатируется пНТ. Восстановление показателей периферической крови при отсутствии донорского кроветворения также является пНТ.

Если на +28 день после алло-ТГСК сохраняется трёхростковая цитопения при наличии полного донорского кроветворения ситуация расценивается как приживление трансплантата с неполным восстановлением показателей. В таком случае необходима повторная оценка трансплантационного статуса на +42 день после алло-ТГСК, при которой может быть констатировано полноценное приживление (в случае восстановления показателей гемограммы) или первичная гипопункция трансплантата (в случае сохраняющейся цитопении).

Наконец, развитие цитопении после +42 дня после инициального приживления может быть расценено как вторичная ГТ (при донорском кроветворении) или вторичная НТ (при потере донорского кроветворения).

Если на любом сроке после алло-ТГСК вне зависимости от показателей гемограммы определяется донорское кроветворение в 5–94 %, то устанавливается диагноз смешанного кроветворения, терапия которого будет отличаться от методов лечения любых вариантов несостоятельности трансплантата.

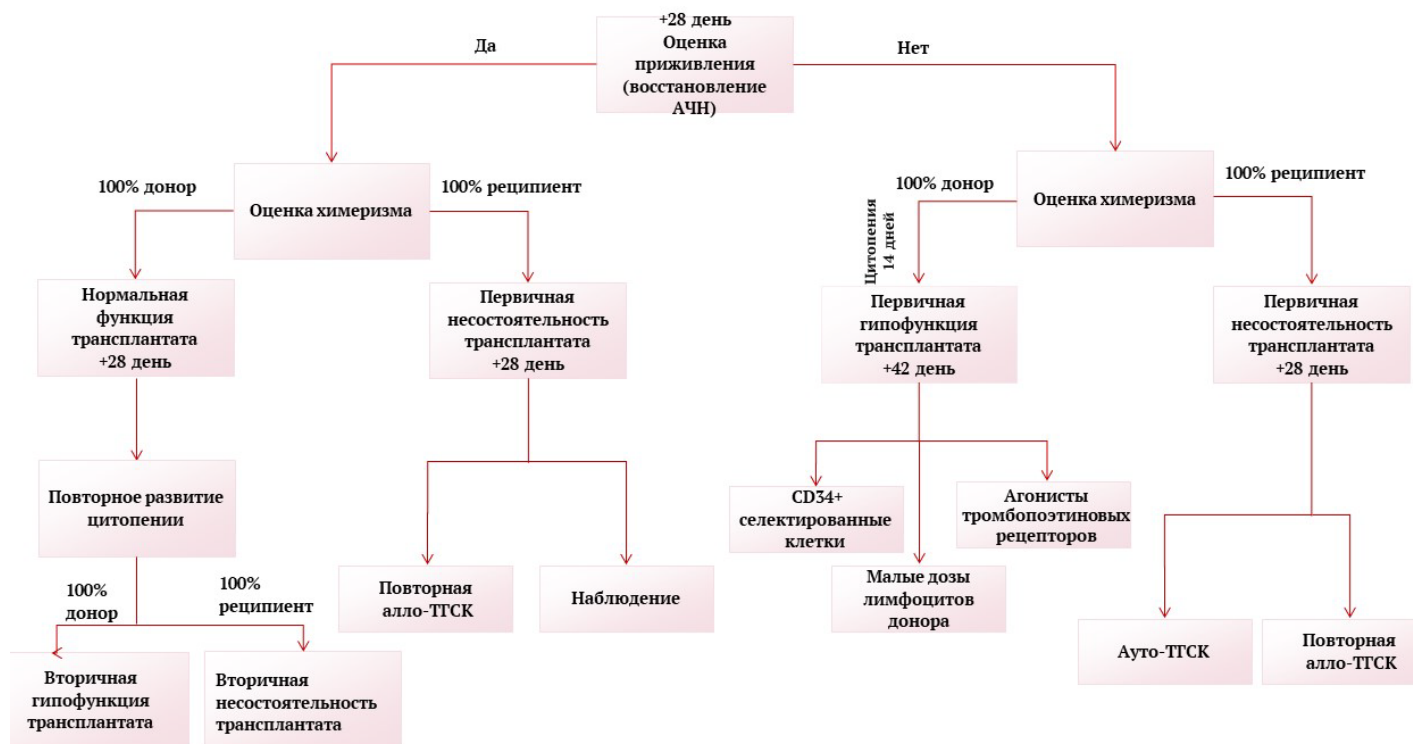


Рисунок 2. Сводная таблица по алгоритму диагностики несостоятельности трансплантата

Figure 2. Summary table of the algorithm for diagnosing graft failure

Лечение

Возможности терапии НТ остаются ограниченными из-за большого разнообразия факторов риска и, нередко, отсутствия единой причины раз-

вития НТ. Основные факторы риска развития НТ указаны в таблице 3. При установлении диагноза НТ следует незамедлительно начать лечение в зависимости от вида несостоятельности.

Таблица 3. Основные факторы риска развития несостоятельности трансплантата

Table 3. Major risk factors for graft failure

Фактор риска	Показатель	Вид НТ	Частота развития НТ	Авторы
Донор-специфические антитела (ДСА)	да/нет	НТ ГТ	75 % vs 5 % 31 % vs 3,2 %	Ozdemir N. [69] Sun Y. et al. [18]
Незлокачественное заболевание системы крови	да/нет	НТ	16 % vs 4 %	Olsson et al. [32]
Низкая доза CD34 ⁺ клеток в трансплантате	> 5,5*10 ⁶ /кг CD34 ⁺ < 2,2*10 ⁶ /кг CD34 ⁺	НТ ГТ	5 % vs 12 % 2,89 % vs 5,6 %	Olsson et al. [32] Chen J. et al. [21]
Перегрузка железом	Феррититин > 650 мкг/л Феррититин < 650 мкг/л	ГТ	22 % vs 13 %	Рудакова Т. и др. [73]
Спленомегалия	S > 320 см ³	ГТ	33 % vs 12 %	Alchalby H. et al. [74]
Реактивация вирусной инфекции	да/нет	ГТ	19 % vs 5 %	Tamari et al. [28]
Наличие различий по HLA	да/нет	НТ	14 % vs 2,5 %	Olsson et al. [32]
Немиелоаблативное кондиционирование	да/нет	НТ	19 % vs 3 %	Olsson et al. [32]

Лечение как первичной, так и вторичной НТ, сводится к единственному эффективному способу терапии – выполнению повторной трансплантации с целью быстрого восстановления кроветворения после потери донорского химеризма [32–34]. При наличии криоконсервированного аутологичного костного мозга (ауто-КМ) возможно введение собственных клеток. Rondon B. описал семь пациентов, получивших ауто-КМ с целью терапии пНТ, среди них шесть достигли восстановления собственного кроветворения, и лишь один погиб до восстановления числа нейтрофилов [35]. Доступность ауто-трансплантата ограничена, а однолетняя ОВ после введения аутологичного КМ по данным Schrieber D. составила лишь 16 % [36].

С целью восстановления кроветворения пациенту показана повторная алло-ТГСК в максимально короткие сроки. В большинстве случаев сложно быстро найти альтернативного неродственного донора, в связи с чем часто приходится прибегать к гаплоидентичным родственным донорам [37, 38]. Повторная алло-ТГСК всегда ассоциирована с более высокими рисками развития инфекционных и геморрагических осложнений из-за длительного периода панцитопении и накопления токсичности после предшествующего лечения, необходимости проведения повторного предтрансплантационного кондиционирования [39]. В группе с успешно выполненной второй алло-ТГСК однолетняя общая выживаемость значимо

ниже, чем в когорте пациентов без необходимости выполнения повторной алло-ТГСК вследствие пНТ. По данным Schrieber J. и соавт. однолетняя ОВ после повторной алло-ТГСК, выполненной как метод терапии пНТ составила 11 % [40].

Ciurea S. и соавт. рекомендуют относиться с особым вниманием к пациентам с большим количеством факторов риска развития НТ, предварительно оценивая риски развития данного осложнения на более ранних сроках для своевременного поиска подходящего метода терапии (3 недели после алло-ТГСК) [41]. В этой связи необходимы переоценка всех применяемых лекарственных средств для исключения лекарственной токсичности, отслеживание реактивации вирусных инфекций (HHV6, парвовирус, ЦМВ и т.д.), активация альтернативного донора, если восстановление кроветворения не достигнуто к 28 дню после трансплантации или повторная активация того же донора для сбора лимфоцитов или селективированных CD34⁺ клеток для проведения терапии пациентам с гипофункцией трансплантата [42, 43].

Пациенты с ГТ имеют 95–100 % донорское кроветворение, несмотря на это были описаны попытки выполнения повторной алло-ТГСК от альтернативного донора с целью лечения данного осложнения, однако соотношение риск/польза в этом случае очень высоко. Так, повторное проведение предтрансплантационного кондиционирования приводит к накоплению токсичности и уве-

личивает риски развития геморрагических и инфекционных осложнений, особенно в ранние сроки после алло-ТГСК, снижая в разы общую выживаемость (от 20 до 60 %). При успешном восстановлении кроветворения тяжёлая РТПХ возникает у подавляющего большинства пациентов – более 66 % [44–47]. Таким образом, предпочтительнее прибегать к альтернативным, более безопасным методам терапии, восстанавливая сохраняющееся донорское кроветворение.

Методы восстановления кроветворения при сохранении донорского химеризма более разнообразны, к ним относятся введение CD34⁺ клеток, терапия агонистами тромбопоэтина, колониестимулирующими факторами.

Отмечались примеры применения гранулоцитарного колониестимулирующего (Г-КСФ) фактора с целью восстановления АЧН [30]. Как Г-КСФ, так и эритропоэтин временно увеличивают количество нейтрофилов, но эффект непродолжителен, и после прекращения стимуляции у части пациентов вновь развивается цитопения.

Стимуляторы гемопоэза, такие как элтромбопаг и ромиплостин, которые применяются у пациентов с апластической анемией для восстановления кроветворения, показали свою эффективность и у пациентов с ГТ [48]. Всё чаще появляются отчёты о применении данной группы препаратов в качестве терапии ГТ. Элтромбопаг стимулирует ранние стадии мегакариопоэза, а также улучшает обновление стволовых клеток и увеличивает количество функциональных стволовых клеток за счёт снижения внутриклеточного железа, тогда как ромиплостин в основном стимулирует зрелые мегакариоцитарные предшественники [48]. Так, по разным данным, частота ответа даже при трёхлинейной цитопении составляет от 57 до 72 %. Удобство применения, относительно низкая стоимость препарата и хорошие результаты восстановления кроветворной функции приводят к расширению применения элтромбопага с целью терапии ГТ. Uriá-Oficialdegui M. и соавт. показали эффективность применения данного препарата у детей, где он также показал высокую эффективность (частота ответа составила 80 %) и низкую токсичность [49]. Доза препарата варьируется от 12,5 до 150 мг/сут, исследователи постепенно увеличивали дозу каждые 2–4 недели, доходя до оптимальной для получения ответа. Среднее время достижения

ответа как у педиатрических, так и у взрослых пациентов составило 2 месяца [49]. Giammarco S. и соавт. выделили в своем исследовании три фактора, влияющие на частоту ответа на терапию: несовместимость донора и реципиента по HLA, начало терапии ранее 90 дня после алло-ТГСК, клеточность трансплантата менее $4 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток [50]. Наличие любого из данных трёх факторов приводило к более низкой частоте ответа на терапию (92 % против 56 % соответственно). Помимо высокой эффективности и широкой доступности, положительным эффектом применения элтромбопага является отсутствие необходимости повторной стимуляции донора [51–55].

Применение CD34⁺ селектированных клеток без предшествующего кондиционирования в настоящее время является наиболее перспективным и безопасным методом терапии гипопункции трансплантата. Селекция стволовых клеток снижает риски развития РТПХ наравне с эффективным восстановлением кроветворной функции и низкой токсичностью применяемого метода. Восстановление кроветворной функции в разы увеличивает пятилетнюю ОВ пациентов – 74,4 % против 16,7 % [56].

Haen S. и соавт. включили 20 взрослых пациентов с ГТ после алло-ТГСК, 19 пациентам вводили CD34⁺ селектированные клетки от неродственных доноров и одному вводились клетки гаплоидентичного донора [57]. Все пациенты достигли быстрого восстановления показателей крови, причем у 90 % восстановление отмечалось в среднем через 14, 13 и 18 дней для тромбоцитов, лейкоцитов и гемоглобина соответственно. Среди реципиентов не наблюдалось какой-либо токсичности, связанной с лечением, осложнения, связанные с введением клеток, были ограничены (только у одного пациента развилась РТПХ).

Первичная ГТ характеризуется худшей общей выживаемостью и ответом на терапию. Так, по данным Kong Y. и соавт., восстановление кроветворения у пациентов с пГТ после введения CD34⁺ селектированных клеток удалось добиться в 36 % случаев, тогда как у пациентов с вГТ кроветворная функция восстановилась в 69 % [51].

Chandra S. и соавт. в своем исследовании показали эффективность применения CD34⁺ селектированных клеток у пациентов со смешанным химеризмом [52]. В когорту вошли пациенты с не-

опухолевыми заболеваниями системы крови, с примесью хозяйского кроветворения от 3 до 60 % (медиана 25 %). После введения клеток от того же донора ответ был получен в 25 % случаев, в 33 % случаев стабилизировался уровень донорского химеризма. Эффективность данного метода терапии несколько ниже по сравнению с введением лимфоцитов донора, однако он более безопасен в связи с низким числом развития острой и хронической РТПХ [52].

Риск развития РТПХ при использовании селектированных CD34⁺ клеток значимо ниже, чем при использовании неманипулированных клеток, при более высокой эффективности восстановления кроветворения. Larossa не отметил появление острой РТПХ III-IV степени после применения селектированных клеток, тогда как при введении необработанных клеток частота её составила 21 % [51]. По данным Cuadrado M. и соавт., острая РТПХ трансфузии лимфоцитов донора развилась у 11 % пациентов, хроническая – у 8 % [56].

Для получения селектированных клеток необходима повторная стимуляция донора и выполнение лейкоцитафереза, с последующим выделением CD34⁺ клеток. Однако повторная активация донора не всегда возможна, в связи с чем Ghobadi A. и соавт. выделяли CD34⁺ клетки как из свежезаготовленного материала, так и из ранее заготовленного криоконсервированного продукта [53]. Эффективность применения свежих или за ранее заготовленных клеток существенно не различалась и составила 61 % и 63 % соответственно. Это показывает, что применение криоконсервированного продукта возможно для восстановления кроветворения, несмотря на небольшое количество пациентов (N = 8), это становится альтернативным вариантом у пациентов, донор которого не согласен на повторную стимуляцию кроветворения [53].

ОВ после применения селектированных CD34⁺ клеток была значимо выше, чем у пациентов с ГТ, не получавших данной терапии, и составила 68 % против 29 % соответственно [23, 51, 54].

Таблица 4. Методы терапии различных видов несостоятельности трансплантата

Table 4. Methods of therapy for various types of graft failure

Диагноз	Метод терапии	Положительные стороны	Ограничения применения
Первичная несостоятельность Вторичная несостоятельность	Повторная алло-ТГСК	Восстановление кроветворения	Высокая токсичность вследствие повторного кондиционирования. В части случаев – отсутствие альтернативного донора. Время для поиска и заготовки трансплантата от неродственного донора. Высокие риски РТПХ (в т.ч. III-IV степени)
	Ауто-ТГСК	Быстрое и эффективное восстановление кроветворения. Отсутствие рисков развития РТПХ	Невозможность заготовки ауто-КМ, например, при МОБ+ статусе до ТКМ. Высокий риск рецидива заболевания
Гипофункция трансплантата (первичная, вторичная)	Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов	Высокая эффективность. Низкая токсичность. Доступность	Низкая эффективность при трёхростковой цитопении. Низкая скорость развития эффекта
	CD34 ⁺ селектированные клетки донора	Высокая эффективность даже при трёхростковой цитопении	Необходимость повторной стимуляции донора. Высокая стоимость
	Колонiestимулирующие факторы	В ряде случаев быстрое восстановление кроветворения	Низкая эффективность. Кратковременность эффекта
	Трансфузия малых доз лимфоцитов донора	Доступность материала (криоконсервированные ЛД или отсутствие необходимости повторной стимуляции)	Малоизучено

Заключение

Несостоятельность трансплантата – тяжёлое осложнение, которое сопровождается значимым снижением общей выживаемости за счёт развития тяжёлых инфекционных и геморрагических осложнений. Лечение таких пациентов является трудоёмким и дорогостоящим процессом в связи с длительной трансфузионной зависимостью и необходимостью массивной противомикробной терапии. Выделить единую причину развития данного осложнения в части случаев не удастся из-за множества факторов риска, на которые следует

обращать внимание при планировании алло-ТГСК. Таким образом, целесообразным является производить оценку возможных факторов риска у всех пациентов ещё на этапе планирования алло-ТГСК с обязательным выяснением информации о наличии альтернативных доноров и заготовки аутологичного костного мозга. Для улучшения результатов лечения пациентов после алло-ТГСК необходимо своевременно и точно оценивать трансплантационный статус, что позволит правильно установить диагноз и вовремя начать лечение.

Литература/References

- 1 Xu ZL, Cheng YF, Zhang YY, et al. The incidence, clinical outcome, and protective factors of mixed chimerism following hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Clin Transplant*. 2021;35(2):e14160. <https://doi.org/10.1111/ctr.14160>
- 2 Huang XJ. Overcoming graft failure after haploidentical transplantation: Is this a possibility?. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(1):101255. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101255>
- 3 Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(8):642-649. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.007>
- 4 Ren RR, Ma LM, Xie YX, Tian WW, Wang T. Effect of Donor Lymphocyte Infusion From Two Types of Donors on Mixed Chimerism With Secondary Graft Failure After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(3):152.e1-152.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.12.017>
- 5 Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):508-515. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.131>
- 6 Alcazer V, Peffault de Latour R, Ader F, Labussière-Wallet H. Non-prise de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques : définition et facteurs de risque identifiés [Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Definition and risk factors]. *Bull Cancer*. 2019;106(6):574-583. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.03.009>
- 7 Kong Y. Poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-an old complication with new insights*. *Semin Hematol*. 2019;56(3):215-220. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.08.004>
- 8 Alho AC, Kim HT, Chammas MJ, et al. Unbalanced recovery of regulatory and effector T cells after allogeneic stem cell transplantation contributes to chronic GVHD. *Blood*. 2016;127(5):646-657. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-672345>
- 9 Хамаганова Е.Г., Кузьмина Л.А. Оценка HLA-совместимости и требования к HLA-типированию больного и донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(2):175-187. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187> [Khamaganova E.G., Kuzmina L.A. Assessment of HLA-compatibility and requirements for HLA-typing of patient and donor in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2019; 64(2):175-187. (in Russ). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187>]
- 10 Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv*. 2021;5(20):4031-4043. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004862>
- 11 Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv*. 2021;5(20):4031-4043. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004862>
- 12 Дубняк Д.С., Рисинская Н.В., Дроков М.Ю., Судариков А.Б. Мониторинг химеризма после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Трансплантология. 2022;14(4):488-499. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-488-499> [Dubnyak D.S., Risinskaya N.V., Drovkov M.Yu., Sudarikov A.B. Monitoring of chimerism after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. Transplantation. 2022;14(4):488-499. (in Russ). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-488-499>]
- 13 Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice [published correction appears in Bone Marrow Transplant. 2014 Feb;49(2):319. Dosage error in article text]. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168-173. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.107>
- 14 Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med*. 1989;320(4):197-204. <https://doi.org/10.1056/NEJM198901263200401>

- 15 Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT [published correction appears in Bone Marrow Transplant. 2013 Apr;48(4):616]. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):537-543. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.239>
- 16 Lund TC, Liegel J, Bejanyan N, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for graft failure: poor outcomes for neutropenic graft failure. *Am J Hematol.* 2015;90(10):892-896. <https://doi.org/10.1002/ajh.24111>
- 17 Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringdén O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. *Clin Transplant.* 2011;25(1):E68-E76. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2010.01324.x>
- 18 Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *Leukemia.* 2015;29(8):1754-1762. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.75>
- 19 Slot S, Smits K, van de Donk NW, et al. Effect of conditioning regimens on graft failure in myelofibrosis: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(11):1424-1431. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.172>
- 20 Sun YQ, He GL, Chang YJ, et al. The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2015;94(10):1699-1705. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2440-x>
- 21 Halahleh K, Gale RP, Da'na W, et al. Therapy of posttransplant poor graft function with eltrombopag. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(1):4-6. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0975-5>
- 22 Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputcsek A, et al. CD34(+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):382-386. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.11.034>
- 23 Stasia A, Ghiso A, Galaverna F, et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1440-1443. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.016>
- 24 Chen J, Wang H, Zhou J, Feng S. Advances in the understanding of poor graft function following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720948743. Published 2020 Aug 17. <https://doi.org/10.1177/2040620720948743>
- 25 Bramanti S, Calafiore V, Longhi E et al. Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: Risk of Graft Failure, Poor Graft Function, and Impact on Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(7):1395-1406. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.020>
- 26 Zhao Y, Gao F, Shi J, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Primary Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):1898-1907. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.036>
- 27 Рудакова Т.А., Кулагин А.Д., Климова О.У. и др. Тяжелая гипопункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы. 2019;12(3):309-18. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-3-309-318> [Rudakova TA, Kulagin AD, Klimova OU, et al. Severe "Poor Graft Function" after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Clinical oncohematology.* 2019;12(3):309-18. (In Russ). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-3-309-318>]
- 28 Mohty R, Brissot E, Battipaglia G, et al. CD34+-selected stem cell "Boost" for poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Res Transl Med.* 2019;67(3):112-114. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2018.12.003>
- 29 McLornan DP, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party [published correction appears in Leukemia. 2021 Sep 1;:]. *Leukemia.* 2021;35(9):2445-2459. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01294-2>
- 30 Bittencourt H, Rocha V, Filion A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation: 3 days of G-CSF identifies long-term responders. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(5):431-435. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705072>
- 31 Tamari R, Ramnath S, Kuk D, Sauter CS, Ponce DM, Devlin S, et al. Poor Graft Function in Recipients of T Cell Depleted (TCD) Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT) Is Mostly Related to Viral Infections and Anti-Viral Therapy. *Blood.* 2012 Nov 16;120(21):3147.
- 32 Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT [published correction appears in Bone Marrow Transplant. 2013 Apr;48(4):616]. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(4):537-543. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.239>
- 33 Woodard P, Tong X, Richardson S, et al. Etiology and outcome of graft failure in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(12):955-959. <https://doi.org/10.1097/00043426-200312000-00010>
- 34 Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood.* 2006;107(7):2984-2992. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3374>
- 35 Rondón G, Saliba RM, Khouri I, et al. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(8):859-866. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.05.005>

- 36 Sun YQ, Wang Y, Wang FR, et al. Graft Failure in Patients With Hematological Malignancies: A Successful Salvage With a Second Transplantation From a Different Haploidentical Donor. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:604085. Published 2021 Jun 4. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.604085>
- 37 Albert MH, Sirin M, Hoenig M, et al. Salvage HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for graft failure in non-malignant disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(9):2248-2258. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01323-9>
- 38 Philogene MC, Sikorski P, Montgomery RA, Leffell MS, Zachary AA. Differential effect of bortezomib on HLA class I and class II antibody. *Transplantation*. 2014;98(6):660-665. <https://doi.org/10.1097/TP.000000000000132>
- 39 Lund TC, Liegel J, Bejanyan N, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for graft failure: poor outcomes for neutropenic graft failure. *Am J Hematol*. 2015;90(10):892-896. <https://doi.org/10.1002/ajh.24111>
- 40 Schriber J, Agovi MA, Ho V, et al. Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(8):1099-1106. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.013>
- 41 Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. Correction: The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(5):784. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0332-0>
- 42 Rattani N, Matheny C, Eckrich MJ, Madden LM, Quigg TC. Parvovirus B19-associated graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(1):e1403. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1403>
- 43 Castagnola E, Cappelli B, Erba D, Rabagliati A, Lanino E, Dini G. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children. *Hum Immunol*. 2004;65(5):416-422. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2004.02.013>
- 44 Guardiola P, Kuentz M, Garban F, et al. Second early allogeneic stem cell transplantations for graft failure in acute leukaemia, chronic myeloid leukaemia and aplastic anaemia. French Society of Bone Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2000;111(1):292-302. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02306.x>
- 45 Chewning JH, Castro-Malaspina H, Jakubowski A et al. Fludarabine-based conditioning secures engraftment of second hematopoietic stem cell allografts (HSCT) in the treatment of initial graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(11):1313-1323. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.07.006>
- 46 Jabbour E, Rondon G, Anderlini P, et al. Treatment of donor graft failure with nonmyeloablative conditioning of fludarabine, antithymocyte globulin and a second allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(5):431-435. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705760>
- 47 Remberger M, Watz E, Ringdén O, Mattsson J, Shanwell A, Wikman A. Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(6):675-682. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.01.084>
- 48 Mahat U, Rotz SJ, Hanna R. Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Prolonged Thrombocytopenia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(3):e65-e73. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.12.003>
- 49 Uria-Oficialdegui ML, Alonso L, Benitez-Carabante MI, Renedo B, Oliveras M, Diaz-de-Heredia C. Use of eltrombopag for the treatment of poor graft function after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2021;25(4):e14010. <https://doi.org/10.1111/petr.14010>
- 50 Giammarco S, Sica S, Chiusolo P, et al. Eltrombopag for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplant: a retrospective multicenter study. *Int J Hematol*. 2021;114(2):228-234. <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03153-3>
- 51 Larocca A, Piaggio G, Podestà M, et al. Boost of CD34+-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(7):935-940.
- 52 Chandra S, Bleasing JJ, Jordan MB, et al. Post-Transplant CD34+ Selected Stem Cell "Boost" for Mixed Chimerism after Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Young Adults with Primary Immune Deficiencies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(7):1527-1529. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.013>
- 53 Ghobadi A, Fiala MA, Ramsingh G, et al. Fresh or Cryopreserved CD34+-Selected Mobilized Peripheral Blood Stem and Progenitor Cells for the Treatment of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(7):1072-1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.03.019>
- 54 Askaa B, Fischer-Nielsen A, Vindeløv L, Haastrup EK, Sengeløv H. Treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a booster of CD34-selected cells infused without conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(5):720-721. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.5>
- 55 Mahat U, Rotz SJ, Hanna R. Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Prolonged Thrombocytopenia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(3):e65-e73. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.12.003>
- 56 Cuadrado MM, Szydło RM, Watts M, et al. Predictors of recovery following allogeneic CD34+-selected cell infusion without conditioning to correct poor graft function. *Haematologica*. 2020;105(11):2639-2646. Published 2020 Nov 1. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.226340>

57 Haen SP, Schumm M, Faul C, Kanz L, Bethge WA, Vogel W. Poor graft function can be durably and safely improved by CD34+-selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(12):2241-2251. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2027-x>

58 Абдулкадыров К.М., Шабалин В.Н. Трансплантация костного мозга. Ленинград : Медицина, 1976. 144 с. [Abdulkadyrov KM, Shabalin VN. Bone marrow transplantation. Leningrad: Medicine, 1976. 144 p.(In Russ)]

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Масликова Ульяна Владиславовна врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-3009-4744
Вклад в статью 25 % – анализ данных литературы, написание текста работы

Попова Наталья Николаевна врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия; научный сотрудник сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ, кандидат медицинских наук
ORCID 0000-0003-0636-4991
Вклад в статью 25 % – анализ данных литературы, написание текста работы

Дроков Михаил Юрьевич руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ, врач-гематолог, кандидат медицинских наук, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-9431-8316
Вклад в статью 25 % – постановка задач исследования, анализ полученных результатов

Хамаганова Екатерина Георгиевна доктор биологических наук, заведующая лабораторией тканевого типирования, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-0110-3314
Вклад в статью 25 % – определение концепции исследования, формулирование выводов

ВОПРОСЫ ТАКТИКИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ФУЛЬМИНАНТНОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.У. Агумава¹, В.А. Гуляев¹, К.Н. Луцык¹, О.Д. Олисов^{1, 2}, Р.Б. Ахметшин¹, К.М. Магомедов¹,
Б.И. Казымов¹, А.Р. Ахмедов¹, К.Ф. Алекберов¹, Б.И. Яремин^{1, 2}, М.С. Новрузбеков^{1, 2}

¹НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, центр трансплантации печени, Москва

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра трансплантологии и искусственных органов, Москва

Резюме. Фульминантную печёночную недостаточность обычно характеризуют как тяжёлое острое повреждение печени с энцефалопатией и нарушением синтетической функции (международное нормализованное отношение [МНО] $\geq 1,5$) у пациента без цирроза или предшествующего заболевания печени. Ведение пациентов с острой печёночной недостаточностью включает обеспечение ухода за пациентом в надлежащих условиях, наблюдение за ухудшением состояния печёночной недостаточности, лечение осложнений и обеспечение нутритивной поддержки. Пациентов с острой печёночной недостаточностью следует по возможности лечить в центре трансплантации печени. Серийные лабораторные тесты используются для наблюдения за течением печёночной недостаточности у пациента и для наблюдения за осложнениями. Необходимо ежедневно контролировать уровень аминотрансфераз и билирубина в сыворотке. Проводить более частый мониторинг (3–4 раза в день) параметров свертывания крови, общего анализа крови, метаболических панелей и газов артериальной крови. При некоторых причинах острой печёночной недостаточности, таких как интоксикация ацетаминофеном, лечение, направленное на основную причину, может предотвратить необходимость трансплантации печени и снизить смертность. Не было показано, что лактулоза улучшает общие результаты, и она вызывает вздутие кишечника, что может привести к техническим трудностям во время трансплантации печени. В начале течения острой печёночной недостаточности признаки и симптомы отёка головного мозга могут отсутствовать или их трудно обнаружить. Осложнения отёка головного мозга включают повышение внутричерепного давления и грыжу ствола мозга. Общие меры по предотвращению повышения внутричерепного давления включают минимизацию стимуляции, поддержание соответствующего баланса жидкости и приподнятое изголовье кровати пациента. Для пациентов с высоким риском развития отёка мозга мы также предлагаем профилактическое лечение гипертоническим раствором (3 %) с целевым уровнем натрия в сыворотке от 145 до 155 мЭкв/л (уровень 2С). В группу высокого риска входят пациенты с энцефалопатией IV степени, высоким уровнем аммиака (>150 мкмоль/л) или острой почечной недостаточностью, а также пациенты, которым требуется вазопрессорная поддержка. Приблизительно 40 % пациентов с острой печёночной недостаточностью выздоравливают спонтанно при поддерживающей терапии. Были разработаны прогностические модели, помогающие выявить пациентов, у которых маловероятно спонтанное выздоровление, поскольку решение о возможности проведения трансплантации печени частично зависит от вероятности спонтанного восстановления печени. Тем не менее, среди тех, кто получает трансплантацию, однолетняя выживаемость превышает 80 %, что делает данный способ лечения способом выбора у этой сложной категории пациентов.

Ключевые слова: фульминантная печёночная недостаточность, трансплантация печени, печёночная энцефалопатия, интенсивная терапия.

Для цитирования: Агумава Л.У., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Олисов О.Д., Ахметшин Р.Б., Магомедов К.М., Казымов Б.И., Ахмедов А.Р., Алекберов К.Ф., Яремин Б.И., Новрузбеков М.С. Вопросы тактики интенсивной терапии и трансплантации печени при фульминантной печёночной недостаточности. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):126–143. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.2>



ISSUES OF INTENSIVE CARE AND LIVER TRANSPLANTATION TACTICS IN FULMINANT LIVER FAILURE

L.U. Agumava¹, V.A. Gulyaev¹, K.N. Lutsyk¹, O.D. Olisov^{1, 2}, R.B. Akhmetshin¹, K.M. Magomedov¹,
B.I. Kazymov¹, A.R. Akhmedov¹, K.F. Alekberov¹, B.I. Yaremin^{1, 2}, M.S. Novruzbekov^{1, 2}

¹Research Institute of Ambulance them. N.V. Sklifosovsky, liver transplant center, Moscow

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Abstract. Fulminant liver failure is usually characterized as severe acute liver injury with encephalopathy and synthetic dysfunction (international normalized ratio [INR] ≥ 1.5) in a patient without cirrhosis or previous liver disease. Management of patients with acute liver failure includes ensuring that the patient is cared for appropriately, monitoring for worsening liver failure, managing complications, and providing nutritional support. Patients with acute liver failure should be treated at a liver transplant center whenever possible. Serial laboratory tests are used to monitor the course of a patient's liver failure and to monitor for complications. It is necessary to monitor the level of aminotransferases and bilirubin in serum daily. More frequent monitoring (three to four times a day) of blood coagulation parameters, complete blood count, metabolic panels, and arterial blood gases should be performed. For some causes of acute liver failure, such as acetaminophen intoxication, treatment directed at the underlying cause may prevent the need for liver transplantation and reduce mortality. Lactulose has not been shown to improve overall outcomes, and it can lead to intestinal distention, which can lead to technical difficulties during liver transplantation. Early in acute liver failure, signs and symptoms of cerebral edema may be absent or difficult to detect. Complications of cerebral edema include increased intracranial pressure and herniation of the brain stem. General measures to prevent increased intracranial pressure include minimizing stimulation, maintaining an appropriate fluid balance, and elevating the head of the patient's bed. For patients at high risk of developing cerebral edema, we also offer hypertonic saline prophylaxis (3%) with a target serum sodium level of 145 to 155 mEq/L (level 2C). High-risk patients include patients with grade IV encephalopathy, high ammonia levels ($>150 \mu\text{mol/L}$), or acute renal failure, and patients requiring vasopressor support. Approximately 40 % of patients with acute liver failure recover spontaneously with supportive care. Predictive models have been developed to help identify patients who are unlikely to recover spontaneously, as the decision to undergo liver transplant depends in part on the likelihood of spontaneous recovery of the liver. However, among those who receive a transplant, the one-year survival rate exceeds 80 %, making this treatment the treatment of choice in this difficult patient population.

Keywords: fulminant liver failure; liver transplant; hepatic encephalopathy; intensive therapy.

Cite as: Agumava L.U., Gulyaev V.A., Lutsyk K.N., Olisov O.D., Akhmetshin R.B., Magomedov K.M., Kazymov B.I., Akhmedov A.R., Alekberov K.F., Yaremin B.I., Novruzbekov M.S. Issues of intensive care and liver transplantation tactics in fulminant liver failure. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):126–143. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.2>

Фульминантную печёночную недостаточность обычно характеризуют как тяжёлое острое повреждение печени с энцефалопатией и нарушением синтетической функции (международное нормализованное отношение [МНО] $\geq 1,5$) у пациента без цирроза или предшествующего заболевания печени [1, 2]. При этом как время, которое дифференцирует острую печёночную недостаточность от хронической печёночной недостаточности, различается между отчетами, обычно используемым пороговым значением является продолжительность заболевания < 26 недель. Острая печёночная недостаточность также может быть диагностирована у пациентов с ранее не диагностированной болезнью Вильсона, вертикально приобретённым вирусом гепатита В или аутоиммунным гепатитом, у которых может присутствовать цирроз печени, при условии, что заболевание было диагностировано в течение < 26 недель. С другой стороны, у пациентов с острым тяжёлым алкогольным гепатитом, даже если он диагностирован

в течение < 26 недель, считается, что острая печёночная недостаточность на фоне хронической (ACLF-синдром), поскольку большинство из них имеют длительный алкогольный анамнез. Острая печёночная недостаточность также упоминается как молниеносная печёночная недостаточность, острый некроз печени, молниеносный некроз печени и молниеносный гепатит. Без лечения прогноз плохой, поэтому своевременное распознавание и лечение пациентов с острой печёночной недостаточностью имеют решающее значение [3]. По возможности, пациентов с острой печёночной недостаточностью следует переводить в отделения интенсивной терапии в учреждении, где можно выполнить трансплантацию печени.

ОБЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Общее ведение пациента с острой печёночной недостаточностью включает в себя обеспечение ухода за пациентом в надлежащих условиях, наблюдение за ухудшением состояния печёночной

недостаточности, лечение осложнений и обеспечение нутритивной поддержки.

Условия. Пациентов с острой печёночной недостаточностью следует лечить в центрах с активной программой трансплантации печени и опытом ухода за такими пациентами [2]. Только 40 % пациентов с острой печёночной недостаточностью выздоравливают спонтанно, поэтому многим требуется трансплантация печени, и даже те, кто в конце концов выздоравливает, часто тяжело больны [2]. В связи с этим больные, поступившие в стационар без программы трансплантации печени, должны быть переведены как можно раньше, так как перевод пациентов на более поздних стадиях заболевания может быть опасен из-за выраженной коагулопатии и повышения внутричерепного давления [4]. Сюда входят пациенты, которые ещё не представляются серьёзно больными, например те, у кого нет печёночной энцефалопатии или она минимальна. Пациентов с энцефалопатией I степени по West Heaven можно лечить в общей палате при условии, что обстановка тихая и проводятся частые неврологические осмотры (например, каждые два часа). При прогрессировании до энцефалопатии II степени или у пациентов с энцефалопатией II, III или IV степени показано лечение в отделении интенсивной терапии [2]. Стимуляция может привести к повышению внутричерепного давления и должна быть сведена к минимуму. Это может быть проблемой в отделении интенсивной терапии. По возможности палаты пациентов должны быть тихими, без звуковых мониторов или сигналов тревоги в палате и с тусклым освещением.

Лабораторные исследования. Серийные лабораторные исследования используются для наблюдения за течением печёночной недостаточности у пациента и для наблюдения за осложнениями. Необходимо ежедневно контролировать уровень аминотрансфераз и билирубина в сыворотке. Следует проводить более частый мониторинг (3–4 раза в день) параметров свёртывания крови, общего анализа крови, метаболических панелей и газов артериальной крови. В частности, пациентов следует контролировать и лечить по поводу гипогликемии, гипокалиемии, гипомagnesемии и гипофосфатемии. Требуется динамический контроль гликемии при помощи монитора или глюкометра. Снижение уровня аминотрансфераз

может указывать на спонтанное выздоровление, но также может сигнализировать об ухудшении печёночной недостаточности с потерей массы гепатоцитов. У пациентов, состояние которых улучшается, билирубин и протромбиновое время/международное нормализованное отношение (МНО) будет снижаться. Для того, чтобы сохранить диагностическую ценность этого фактора рекомендуется использовать плазму только при наличии чётких показаний [2].

Гемодинамическая терапия. Гемодинамические расстройства часто встречаются у пациентов с острой печёночной недостаточностью из-за низкого системного сосудистого сопротивления. Кроме того, у пациентов может наблюдаться истощение внутрисосудистого объёма из-за снижения перорального приёма и экстрavasации жидкости во внесосудистое пространство. В результате большинству пациентов первоначально потребуются инфузионная терапия. Пациентов с гипотензией следует стабилизировать физиологическим раствором [2], пациентов с ацидозом – полунормальным физиологическим раствором с 75 мэкв/л бикарбоната натрия. Декстрозу следует добавлять к кристаллоидным растворам у пациентов с гипогликемией. Однако важно избегать гипергидратации, так как это может усугубить отёк мозга.

Некоторые пациенты могут не реагировать адекватно на инфузионную терапию, может потребоваться вазопрессорная поддержка. Целью является поддержание среднего артериального давления не менее 75 мм рт. ст. или церебрального перфузионного давления не менее 50–60 мм рт. ст. Норэпинефрин часто предпочтительнее, поскольку считается, что он лучше всего увеличивает перфузию периферических органов с меньшей тахикардией и лучшим сохранением внутрисосудистого кровотока, чем другие препараты [5]. Вазопрессин может быть добавлен тем, кто не реагирует на норадреналин, чтобы усилить эффект норадреналина. Как и у больных с септическим шоком, у больных с острой печёночной недостаточностью может развиваться надпочечниковая недостаточность. Таким образом, если гипотензия сохраняется, несмотря на восполнение объёма и вазопрессорную поддержку, целесообразно попробовать гидрокортизон [6, 7]. N-ацетилцистеин используется для лечения интоксикации ацетаминофеном, но может быть полезен и при других формах острой печё-

ночной недостаточности. Хотя необходимы дополнительные исследования, прежде чем эта терапия может быть рекомендована в рутинном порядке при острой печёночной недостаточности, вызванной причинами, отличными от токсичности ацетаминофена. Разумно назначать её пациентам, которые не являются кандидатами на трансплантацию печени, пациентам, у которых токсичность ацетаминофена может способствовать развитию печёночной недостаточности (например, у пациентов с острым гепатитом В, принимавших ацетаминофен при болях в правом подреберье), и у пациентов с неустановленной причиной острой печёночной недостаточности.

Профилактика кровотечений. У пациентов с острой печёночной недостаточностью может развиться тяжёлая коагулопатия и кровотечения из-за снижения способности поражённой печени синтезировать факторы свертывания крови. Однако общепринятые показатели коагуляции (например, международное нормализованное отношение [МНО]) бесполезны для определения риска кровотечения у пациента. Из-за этого пациентам, которым требуется инвазивная процедура или у которых развилось кровотечение, могут потребоваться дополнительные анализы, такие как определение уровня фибриногена, тромбоэластография или тромбоэластометрия для определения тактики лечения. Профилактическое введение свежзамороженной плазмы не рекомендуется, поскольку в небольшом рандомизированном исследовании не было доказано, что она влияет на смертность [9], может мешать оценке функции печени и может привести к перегрузке жидкостью [10].

Поскольку наиболее частым местом кровотечения является желудочно-кишечный тракт, пациентам следует проводить профилактику стрессовых язв с помощью H₂-блокатора или ингибитора протонной помпы.

Наблюдение и профилактика инфекций. Пациенты с острой печёночной недостаточностью подвергаются повышенному риску инфекции и сепсиса по целому ряду причин, поэтому необходим активный подход к диагностике и лечению инфекций. Наиболее частыми очагами инфекции являются дыхательные пути, мочевыводящие пути и кровь [11]. Локальные признаки инфекции, такие как лихорадка и выделение мокроты, часто отсутствуют, и единственным признаком основного

инфекционного процесса может быть ухудшение энцефалопатии или почечной функции.

Рекомендации американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) предполагают, что всем пациентам (включая тех, у кого нет признаков инфекции) необходимо регулярно (например, ежедневно) брать посев мочи, мокроты и крови, а также выполнять рентгенограммы органов грудной клетки для выявления бактериальной или грибковой инфекции [2].

В дополнение к контрольным посевам мы предлагаем оценку возможной инфекции у пациентов с признаками или симптомами, указывающими на инфекцию (например, лихорадка, кашель, выделение мокроты), или ухудшением клинического состояния, особенно при ухудшении энцефалопатии или ухудшении функции почек. В дополнение к посевам мочи и крови на бактериальную или грибковую инфекцию и диагностическим рентгенограммам органов грудной клетки, пациентам с асцитом следует провести диагностический парацентез.

Роль профилактических антибиотиков противоречива. В то время как рандомизированное исследование с участием 59 пациентов с острой печёночной недостаточностью, которые не были инфицированы при поступлении, показало, что профилактическое назначение антибиотиков снижает скорость инфекции, улучшения выживаемости не наблюдалось [12]. В ретроспективном исследовании 1551 пациента с острой печёночной недостаточностью антимикробная профилактика не снижала частоту инфекций кровотока (13 % с профилактикой против 16 % без неё) или смертность в течение 21 дня (30 % в обеих группах) [13]. Рекомендовано избегать приёма нефротоксичных антибиотиков, отдавая приоритет использованию пиперациллина/тазобактама или фторхинолонов. Кроме того, у пациентов, получающих антибиотикопрофилактику, нет необходимости в контрольных посевах.

Питание. Нутритивная поддержка является жизненно важным компонентом лечения острой печёночной недостаточности и должна быть начата на ранней стадии. Это необходимо для предотвращения катаболизма запасов белков в организме и может снизить риск желудочно-кишечного кровотечения из-за стрессовых язв у пациентов в критическом состоянии [15]. Чтобы предотвратить

катаболизм белка, следует избегать жёстких ограничений белка; ежедневное потребление 60 г белка является разумным для большинства пациентов с острой печёночной недостаточностью. У пациентов с энцефалопатией I или II степени перорального или энтерального питания обычно достаточно для удовлетворения метаболических потребностей [16]. Пациентам с энцефалопатией III или IV степени необходимо обеспечить энтеральное питание. Установка назогастрального зонда может повысить внутричерепное давление (из-за рвотных позывов) и, как правило, должна выполняться только у пациентов, которые интубированы и находятся под седацией. Если адекватное энтеральное питание не может быть обеспечено, следует начать парентеральное питание.

Лекарства, которых следует избегать. Как правило, следует избегать седативных средств, поскольку у пациентов с острой печёночной недостаточностью значительно снижена способность выводить седативные средства, а эффекты седативных средств могут маскировать признаки ухудшения энцефалопатии или отёка мозга. Тем не менее, у пациентов с тяжёлым возбуждением, которое не может быть устранено никаким другим способом, можно назначать бензодиазепины короткого действия в низких дозах [2]. У пациентов, которым требуются седативные препараты, бензодиазепины, барбитураты и пропофол предпочтительнее опиоидов, поскольку опиоиды могут снижать судорожный порог. Поскольку острая почечная недостаточность часто осложняет острую печёночную недостаточность, следует избегать применения нефротоксичных препаратов. Кроме того, следует с осторожностью применять внутривенные контрастные вещества.

Бесполезные методы лечения. Был изучен ряд вмешательств, которые бесполезны при острой печёночной недостаточности. К таким методам лечения относятся:

- глюкокортикоиды, повышающие риск сепсиса, хотя они могут играть потенциальную роль в развитии тяжёлого аутоиммунного гепатита [17] (см. «Аутоиммунный гепатит: лечение», раздел «Фульминантный гепатит и острая печёночная недостаточность»);
- регенеративная терапия печени с использованием инсулина и глюкагона [18];
- угольная гемоперфузия [19];

- простагландин Е, который показал себя многообещающим в неконтролируемых исследованиях [20], но впоследствии показал свою неэффективность в контролируемых исследованиях [21].

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

При некоторых причинах острой печёночной недостаточности, таких как интоксикация ацетаминофеном, лечение, направленное на основную причину, может предотвратить необходимость трансплантации печени и снизить смертность. Из-за этого быстрое определение причины острой печёночной недостаточности имеет решающее значение.

Токсичность ацетаминофена. N-ацетилцистеин может значительно улучшить прогноз у пациентов с токсичностью ацетаминофена. Серьёзная гепатотоксичность встречается редко, а смерть крайне редка, если N-ацетилцистеин вводится в течение восьми часов после передозировки ацетаминофена [22–24]. У пациентов, у которых развилась острая печёночная недостаточность, внутривенное введение N-ацетилцистеина снижает смертность и улучшает микроциркуляторную функцию печени.

Порог для назначения N-ацетилцистеина должен быть низким, потому что у пациентов с острой печёночной недостаточностью, вызванной ацетаминофеном, может не быть чёткого анамнеза передозировки ацетаминофеном. Например, такие низкие дозы, как 4 г/день, могут вызывать гепатотоксичность у регулярно употребляющих алкоголь [25]. Таким образом, N-ацетилцистеин следует назначать не только пациентам с анамнезом, указывающим на интоксикацию ацетаминофеном, но и пациентам с острой печёночной недостаточностью неизвестной этиологии.

Инфекция гепатита В. Противовирусная терапия аналогом нуклеоз(т)идов может быть полезной у пациентов с острой печёночной недостаточностью вследствие острой инфекции, вызванной вирусом гепатита В [26–28], хотя не все исследования показали положительный эффект [29]. Тем не менее, даже если не очевидна польза для предотвращения необходимости трансплантации печени, аналоги нуклеоз(т)идов следует назначать кандидатам на трансплантацию, чтобы помочь предотвратить посттрансплантационный рецидив.

Отравление грибами. Пациентам с употреблением *Amanita phalloides* рекомендуется раннее введение активированного угля. Активированный уголь связывается с аматоксином и связан с улучшением выживаемости при раннем назначении по сравнению с только поддерживающей терапией, хотя неясно, полезен ли он после развития острой печёночной недостаточности. Дополнительные методы лечения включают введение силибина и пенициллина G.

Синдром Бадда – Киари. Методы восстановления печёночного дренажа у пациентов с острым синдромом Бадда – Киари включают трансъюгулярное внутрипечёночное портосистемное шунтирование, хирургическую декомпрессию или тромблизис.

Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса. Пациенты с подозреваемой или подтверждённой инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, должны получать ацикловир (от 5 до 10 мг/кг каждые восемь часов с корректировкой по мере необходимости в зависимости от функции почек пациента) в течение как минимум семи дней или до тех пор, пока инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, не исчезнет.

Болезнь Вильсона – Коновалова. Пациентам с острой печёночной недостаточностью, вызванной болезнью Вильсона, обычно требуется трансплантация печени, хотя плазмаферез для удаления меди может действовать как временная мера. Хотя также использовались гемодиализ, перитонеальный диализ и гемофильтрация, плазмаферез с замещением свежезамороженной плазмой часто предпочтительнее, поскольку он может удалить относительно большое количество меди за короткий период времени. Хелатотерапия не играет никакой роли в лечении острой печёночной недостаточности, вызванной болезнью Вильсона.

Аутоиммунный гепатит. Вопрос о том, может ли назначение глюкокортикоидов предотвратить необходимость трансплантации печени у пациентов с острой печёночной недостаточностью вследствие аутоиммунного гепатита, остается нерешенным, и есть опасения по поводу септических осложнений у пациентов, получающих глюкокортикоиды.

Острый жировой гепатоз беременных. Специфического лечения острого жирового гепа-

тоза беременных не существует. В результате основное лечение заключается в срочных (обычно неотложных) родах после стабилизации состояния матери.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ведение пациентов с острой печёночной недостаточностью требует тщательного понимания возможных осложнений, включая метаболические нарушения, энцефалопатию, отёк головного мозга, судороги и почечную недостаточность.

Метаболические нарушения. Общие метаболические нарушения при острой печёночной недостаточности включают нарушения кислотно-основного и электролитного баланса. Нарушения кислотно-щелочного баланса лучше всего устраняют путем лечения основной патологии, такой как инфекция или гипоперфузия тканей, а также путем лечения токсинами, которые могут привести к нарушениям кислотно-щелочного равновесия и острой печёночной недостаточности (например, ацетилцистеин вместо ацетаминофена). Гипокалиемия, гипонатриемия и гипогликемия часто наблюдаются и требуют коррекции, тогда как гипофосфатемия, хотя и распространена, обычно не требует лечения.

Среди кислотно-основных нарушений алкалоз встречается чаще, чем ацидоз, на ранних стадиях острой печёночной недостаточности и часто представляет собой смешанное нарушение дыхания и обмена веществ [30]. Метаболический алкалоз может способствовать развитию печёночной энцефалопатии, облегчая поступление аммиака в головной мозг путем превращения аммония (NH_4^+), заряженной частицы, которая не может преодолеть гематоэнцефалический барьер, в аммиак (NH_3), который может. По мере прогрессирования острой печёночной недостаточности у пациентов обычно развивается метаболический ацидоз (вследствие лактоацидоза) с респираторным алкалозом.

Наиболее распространёнными электролитными нарушениями являются гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия и гипогликемия.

- Гипокалиемия часто встречается как при молниеносной, так и при субфульминантной печёночной недостаточности. Этому могут способствовать несколько факторов, в том числе диуретическая терапия и повышенный симпатический тонус,

поскольку активация бета-2-адренорецепторов способствует поглощению калия клетками. Одним из последствий гипокалиемии является увеличение выработки аммиака почками, и при наличии гипокалиемии следует проводить коррекцию.

- Гипонатриемия чаще наблюдается у пациентов с субфульминантной печёночной недостаточностью. Гипоперфузия тканей, приводящая к повышенному высвобождению антидиуретического гормона, и нарушение функции почек в совокупности ограничивают экскрецию свободной воды. Гипонатриемия следует лечить, но следует соблюдать осторожность, чтобы избежать синдрома осмотической демиелинизации, который может наблюдаться при слишком быстрой коррекции.

- Гипофосфатемия особенно часто встречается у пациентов с острой печёночной недостаточностью, вызванной ацетаминофеном, и у пациентов с неповрежденной функцией почек [31]. Наличие гипофосфатемии является хорошим прогностическим признаком [32]. Падение уровня фосфатов в плазме связано с перемещением их в клетки и может быть связано с метаболическими и синтетическими потребностями регенерирующей печени. У большинства пациентов гипофосфатемия протекает бессимптомно, и лечение обычно не требуется.

- Гипогликемия, которая возникает более чем у 40 % пациентов с острой печёночной недостаточностью, является результатом как истощения запасов гликогена в печени, так и нарушения глюконеогенеза и связана с повышенной смертностью [33, 34]. Концентрацию глюкозы в плазме следует тщательно контролировать и при необходимости следует вводить гипертонические растворы глюкозы, чтобы поддерживать уровень выше 65 мг/дл (3,6 ммоль/л).

Печёночная энцефалопатия. Печёночная энцефалопатия является одной из определяющих характеристик острой печёночной недостаточности, хотя точный механизм остаётся неясным [35]. Наиболее широко распространённая теория связана с повышенным образованием аммиака из азотистых веществ в просвете кишечника. Не было показано, что специфическое лечение печёночной энцефалопатии улучшает общие результаты. Строгие ограничения белка у пациентов с ост-

рым поражением печени способствуют катаболизму белка, и этого следует избегать.

В то время как лактулоза обычно используется у пациентов с печёночной энцефалопатией из-за хронического заболевания печени, её использование при острой печёночной недостаточности вызывает споры. В одном исследовании было обнаружено небольшое увеличение времени выживания у пациентов с острой печёночной недостаточностью, получавших лактулозу [36]. Однако не было никакой разницы в тяжести энцефалопатии или в общих результатах. Одна из проблем, связанных с использованием лактулозы, заключается в том, что она вызывает растяжение кишечника, что может привести к техническим трудностям при трансплантации печени [2]. Следует избегать применения неомицина, который иногда используется при лечении печёночной энцефалопатии, поскольку он нефротоксичен. Кроме того, хотя рифаксимин изучался для лечения печёночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, его роль у пациентов с острой печёночной недостаточностью неясна.

Отёк головного мозга. Отёк головного мозга встречается редко у пациентов с энцефалопатией I или II степени, но он присутствует у 25–35 % пациентов с энцефалопатией III степени и примерно у 75 % пациентов с энцефалопатией IV степени [4, 16]. Последствия отёка головного мозга включают повышение внутричерепного давления (ВЧД), ишемию и гипоксию головного мозга, грыжу ствола мозга, которые являются наиболее частыми причинами смерти при острой печёночной недостаточности [37–39]. Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения отёка головного мозга, хотя неконтролируемое повышение ВЧД является противопоказанием к трансплантации печени.

Классические признаки повышения ВЧД включают системную гипертензию, брадикардию и нерегулярное дыхание, называемые триадой Кушинга. Неврологические проявления могут включать повышение мышечного тонуса, гиперрефлексию и изменение реакции зрачка. Однако на ранних стадиях острой печёночной недостаточности эти признаки и симптомы могут отсутствовать или их трудно обнаружить [4].

Мониторинг внутричерепного давления.

Из-за разрушительных последствий повышения ВЧД и сложности точной оценки его наличия на основании только клинического обследования некоторые предлагают инвазивные средства мониторинга ВЧД для руководства лечением. Однако могут развиваться тяжёлые осложнения от мониторинга ВЧД, такие как инфекции и кровотечения, а наблюдательные исследования пациентов, подвергающихся мониторингу ВЧД, не обнаружили различий в общей выживаемости между теми, кто получал мониторинг ВЧД, и теми, кому его не проводили [40–42]. В Соединенных Штатах примерно в половине программ трансплантации печени рутинно используется мониторинг ВЧД [42].

Церебральное перфузионное давление представляет собой разницу между средним артериальным давлением и ВЧД. Потребление кислорода мозгом зависит от мозгового кровотока и градиента кислорода между артериальной и венозной кровью.

Перед установкой катетера необходимо сделать компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Хотя компьютерная томография не обеспечивает надежной оценки ВЧД, она полезна для исключения других возможных причин быстрого изменения психического состояния, таких как внутричерепное кровоизлияние [4]. Перед установкой монитора внутричерепного давления необходимо устранить любую существующую коагулопатию.

Ультразвуковая транскраниальная доплерография. Ультразвуковая транскраниальная доплерография – это новый метод, изучаемый для обнаружения повышения внутричерепного давления. Он неинвазивно измеряет скорость кровотока в проксимальных отделах мозгового кровообращения и может использоваться для оценки ВЧД на основе характерных изменений формы волны, возникающих в ответ на повышенное сопротивление мозговому кровотоку [43–46].

Предотвращение повышения внутричерепного давления. Методы предотвращения повышения внутричерепного давления включают минимизацию ажитации/стимуляции пациента, приподнятое изголовье кровати пациента, поддержание оптимального баланса жидкости и профилактическое введение гипертонического раствора.

Пациентов следует помещать в среду с минимальной сенсорной стимуляцией, поскольку стимуляция может повышать ВЧД. По тем же причинам следует стараться удерживать пациента от возбуждения. Установка назогастрального зонда может вызвать рвотные позывы и, таким образом, обычно должна выполняться только у пациентов, которые интубированы и находятся под седацией. Точно так же следует свести к минимуму эндотрахеальную аспирацию. В большинстве случаев изголовье кровати больного должно быть приподнято до 30 градусов. Однако приподнятое положение кровати также может снизить перфузию головного мозга. Таким образом, эксперты рекомендуют не поднимать изголовье кровати, если церебральное перфузионное давление не может поддерживаться на соответствующем уровне (например, 50 мм рт. ст.) при поднятии кровати [30, 47].

Гипергидратация может повышать ВЧД, тогда как гипотензия из-за истощения внутрисосудистого объема может снижать церебральное перфузионное давление. Таким образом, жидкостный статус пациентов с острой печёночной недостаточностью следует тщательно контролировать.

Индукция гипернатриемии может уменьшить приток воды в мозг и, таким образом, уменьшить отёк мозга и ВЧД. Потенциальная клиническая польза была предложена в рандомизированном исследовании с участием 30 пациентов с острой печёночной недостаточностью и энцефалопатией III или IV степени, которые были рандомизированы для получения стандартного лечения плюс инфузии гипертонического раствора для поддержания уровня натрия в сыворотке крови на уровне 145–155 мЭкв/л или стандартного лечения. самостоятельно [48]. ВЧД значительно снизилось по сравнению с исходным уровнем в течение первых 24 часов в группе лечения, но не в контрольной группе. Частота повышения внутричерепного давления также была значительно ниже в группе гипертонического раствора.

Лечение повышения внутричерепного давления. У пациентов с повышенным ВЧД целью терапии является его снижение до уровня ниже 20–25 мм рт. ст. и поддержание церебрального перфузионного давления выше 50–60 мм рт. ст. [2, 49]. Подходы к снижению внутричерепного давления включают введение гипертонических препаратов (например, маннита) и гипервентиля-

цию, хотя польза часто бывает временной. Маннитол является нашим предпочтительным подходом первой линии для лечения пациента с повышенным внутричерепным давлением.

Гиперосмотические агенты. Гиперосмотические агенты часто временно эффективны в уменьшении отёка мозга. Болюсное введение маннитола (от 0,5 до 1,0 г/кг) обычно является терапией первой линии у пациентов с повышенным ВЧД [2]. В небольших сериях было показано, что маннитол корректирует эпизоды повышения ВЧД и улучшает выживаемость [50, 51]. При необходимости можно ввести один или два дополнительных болюса при условии, что осмоляльность сыворотки менее 320 мОсм/л. Пациентов, получающих маннитол, следует контролировать на гиперосмолярность и гипернатриемию. Пациенты с острой печёночной недостаточностью обычно имеют нарушенную функцию почек и олигурию, и у них может развиться перегрузка жидкостью при введении маннитола. В этих условиях жидкость следует удалять с помощью ультрафильтрации или других методов непрерывной венозной гемофильтрации с целью удаления в 3–5 раз большего объёма жидкости, чем введенного маннитола [16, 31]. Гипертонический раствор изучался для предотвращения повышения ВЧД у пациентов с острой печёночной недостаточностью, но не для лечения уже имеющегося повышения ВЧД. Однако некоторые центры трансплантологии используют гипертонический раствор для лечения повышения ВЧД у пациентов с почечной недостаточностью.

Гипервентиляция. Гипервентиляцию можно рассматривать для пациентов с ВЧД выше 20 мм рт. ст., но её эффекты преходящи, и у многих пациентов возникает спонтанная гипервентиляция. Мы используем гипервентиляцию для пациентов с надвигающейся грыжей, но не используем её для рутинного лечения повышения ВЧД при отсутствии надвигающейся грыжи.

Снижение PaCO_2 до 25–30 мм рт. ст. с помощью гипервентиляции восстанавливает цереброваскулярную ауторегуляцию, что приводит к вазоконстрикции и снижению ВЧД. Однако, в дополнение к временным эффектам, есть опасения, что гипервентиляция может усугубить отёк мозга, вызывая церебральную ишемию [52, 53]. В рандомизированном исследовании гипервентиляция не снижала частоту отёка мозга или повышения ВЧД,

но, по-видимому, отсрочивала возникновение грыжи головного мозга [54].

Барбитураты. Если другие меры для лечения тяжёлого повышения ВЧД неэффективны, следует вызвать барбитуратную кому с помощью пентобарбитала или тиопентала. Наш подход заключается в введении пентобарбитала болюсно от 3 до 5 мг/кг внутривенно. Барбитураты снижают ВЧД, но также могут вызывать системную гипотензию и, таким образом, снижать церебральное перфузионное давление. Поскольку клиренс барбитуратов заметно снижается при острой печёночной недостаточности, неврологическая оценка невозможна в течение длительных периодов времени.

Судороги. Судорожная активность у пациентов с острой печёночной недостаточностью является обычным явлением, но её может быть трудно обнаружить, если пациенты интубированы и получают паралитики. В контрольной группе одного исследования у 7 из 22 пациентов (32 %) была обнаружена субклиническая судорожная активность, выявленная с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [65]. У пациентов, нуждающихся в седации, мы используем седативные средства с противосудорожной активностью. У пациентов, которым не требуется седация, мы получаем обычные (ежедневные) ЭЭГ для мониторинга судорожной активности. Кроме того, мы получаем ЭЭГ у пациентов с клиническими признаками судорожной активности.

Судороги у пациентов с острой печёночной недостаточностью следует лечить незамедлительно, поскольку судорожная активность повышает ВЧД и может вызвать церебральную гипоксию. Консенсусные рекомендации предполагают лечение фенитоином, так как у пациентов с острой печёночной недостаточностью сильно нарушена способность выведения седативных средств [2]. Пациентам с рефрактерностью к фенитоину следует назначать бензодиазепины короткого действия.

Испытания, изучающие профилактическое применение фенитоина, дали разные результаты в отношении предотвращения судорог, хотя ни одно из них не показало улучшения выживаемости:

- Одно исследование включало 40 пациентов с острой печёночной недостаточностью, которые были рандомизированы для профилактического приема фенитоина (15 мг/кг путем медленной внутривенной инфузии со скоростью, не превы-

шающей 50 мг/мин, с последующим введением дозы 100 мг с восьмичасовыми интервалами) или служат контролем [65]. Субклиническая судорожная активность реже наблюдалась в группе, получавшей фенитоин (15 % против 32 %). Вскрытие проводилось у 19 пациентов и реже выявляло признаки отёка мозга у пациентов, получавших фенитоин (22 % против 70 %). Однако преимущества в выживаемости при профилактическом применении фенитоина выявлено не было.

- Во втором рандомизированном исследовании с участием 42 пациентов с острой печёночной недостаточностью не наблюдалось пользы от профилактического приема фенитоина [66]. Отёк головного мозга развился у 16 пациентов в группе фенитоина против 15 в контрольной группе. Точно так же судороги возникали у той же доли пациентов (23 % против 25 % соответственно). Не было никакого общего преимущества смертности.

Эти данные не подтверждают роль профилактического применения фенитоина в лечении острой печёночной недостаточности.

Острая почечная недостаточность. Острая почечная недостаточность осложняет острую печёночную недостаточность примерно у 30–50 % пациентов [16, 31, 67]. Частота острой почечной недостаточности выше (до 75 %) при острой печёночной недостаточности, которая, как известно, независимо повреждает почки, например, при интоксикации ацетаминофеном [11, 49]. Как только развивается почечная недостаточность, она обычно прогрессирует и связана с плохим прогнозом без трансплантации печени [68, 69]. Меры по сохранению функции почек включают обеспечение артериальной перфузии путём поддержания адекватного системного артериального давления, своевременное выявление и лечение инфекций и отказ от применения нефротоксических препаратов. При развитии острой почечной недостаточности непрерывная заместительная почечная терапия, такая как непрерывная вено-венозная гемофильтрация, переносится лучше, чем прерывистые режимы гемодиализа в отношении стабильности сердечно-сосудистых и внутричерепных параметров [70].

Лёгочные осложнения. Отёк лёгких и лёгочные инфекции встречаются примерно у 30 % пациентов с острой печёночной недостаточностью [16]. Для обеспечения адекватной оксигенации

может потребоваться искусственная вентиляция легких. Однако следует с особой осторожностью применять положительное давление в конце выдоха у пациентов с острой печёночной недостаточностью, так как это может усугубить отёк мозга [16].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Решение о пересадке печени зависит от вероятности спонтанного восстановления печени. Цель состоит в том, чтобы дифференцировать пациентов, которым может помочь трансплантация печени, от тех, у кого есть вероятность спонтанного выздоровления. В дополнение к оптимизации распределения органов, правильное определение пациентов, которым может помочь трансплантация печени, позволяет избежать пожизненной иммуносупрессии у пациентов, которые выздоровели бы без трансплантации. В Соединенных Штатах и Европе пациентам с острой печёночной недостаточностью, которым требуется трансплантация, отдаётся наивысший приоритет в списке трансплантаций. Среди тех, кто получает трансплантацию, годовая выживаемость после трансплантации печени превышает 80 % [71]. В дополнение к определению вероятности спонтанного выздоровления пациента от острой печёночной недостаточности важно определить, есть ли у пациента противопоказания к трансплантации, такие как тяжёлое сердечно-лёгочное заболевание или злокачественное новообразование вне печени. Кроме того, в случаях преднамеренной передозировки необходимо учитывать, подвержен ли пациент высокому риску саморазрушительного поведения в будущем. Особенно данный вопрос актуален у пациентов с неоднократными суицидальными попытками, обусловившими поражение печени.

Вероятность спонтанного выздоровления.

Как правило, наиболее важными факторами для прогнозирования исхода при острой печёночной недостаточности являются степень энцефалопатии, возраст пациента и причина острой печёночной недостаточности. Эти факторы частично отражают важность тяжести поражения печени и вероятность купирования основного процесса – либо спонтанно, либо с помощью специфической терапии (например, N-ацетилцистеин при интоксикации ацетаминофеном). Спонтанное выздоровление бо-

лее вероятно при более низких стадиях энцефалопатии [36]: степень от I до II – от 65 до 70 %, степень III – от 40 до 50 %, степень IV – менее 20 %. Пациенты моложе 10 или старше 40 лет могут иметь более низкую вероятность спонтанного выздоровления по сравнению с пациентами в этом возрасте. Важность этиологии острой печёночной недостаточности была продемонстрирована при исследовании 308 пациентов с острой печёночной недостаточностью [72]. Общая краткосрочная (трёхнедельная) выживаемость без трансплантации составила 43 %. Выживаемость без трансплантации составила более 50 % у пациентов с острой печёночной недостаточностью, вызванной ацетаминофеном, гепатитом А, ишемией или острой печёночной недостаточностью, связанной с беременностью. С другой стороны, у тех, у кого печёночная недостаточность была вызвана гепатитом В, аутоиммунным гепатитом, болезнью Вильсона, синдромом Бадда – Киари, раком или неустановленной причиной, она составляла менее 25 %. Некоторые другие переменные, такие как протромбиновое время/МНО и уровень артериального аммиака, использовались для прогнозирования вероятности выздоровления, но их прогностическая точность не была установлена [49, 73–77]. Гистология печени не является точной для прогнозирования исхода и используется только в случаях диагностической неопределённости [28].

Прогностические модели. Было разработано несколько моделей для прогнозирования исхода у пациентов с острой печёночной недостаточностью, чтобы попытаться выявить пациентов, у которых трансплантация печени может принести пользу [79–90]. Критерии Королевского колледжа наиболее широко используются для отбора пациентов для трансплантации печени [68]. Кроме того, к пациентам с острой печёночной недостаточностью применялась шкала «Модель терминальной стадии заболевания печени» (MELD), которая используется для прогнозирования смертности у пациентов с хроническим заболеванием печени. Другие показатели, которые также могут предсказывать смертность у пациентов с острой печёночной недостаточностью, включают оценку последовательной органной недостаточности (шкала SOFA) [85, 86], критерии Клиши [88, 89] и индекс Исследовательской группы по острой печёночной недостаточности (ALFSG) [85, 86, 90].

Критерии Королевского колледжа. Критерии Королевского колледжа были разработаны для когорты из 588 пациентов с острой печёночной недостаточностью, получавших медикаментозное лечение в период с 1973 по 1985 год [68]. На основании их результатов были предложены рекомендации по трансплантации печени при острой печёночной недостаточности. Предикторы различаются в зависимости от этиологии острой печёночной недостаточности (ацетаминофен по сравнению с другими причинами). У пациентов с острой печёночной недостаточностью, вызванной ацетаминофеном, выздоровление может наблюдаться даже у пациентов с признаками тяжёлого гепатоцеллюлярного некроза и синтетической дисфункции. При острой печёночной недостаточности, вызванной ацетаминофеном, существует два общих критерия для направления на ортотопическую трансплантацию печени:

- артериальный pH менее 7,30, независимо от степени энцефалопатии, или

- энцефалопатия III или IV степени с протромбиновым временем (ПВ) более 100 секунд и концентрацией креатинина в сыворотке выше 3,4 мг/дл (301 микромоль/л).

При других причинах острой печёночной недостаточности направление на ортотопическую трансплантацию печени показано:

- при ПВ более 100 секунд, независимо от степени энцефалопатии или

- при наличии любых трёх факторов из нижеприведённых:

- возраст менее 10 или более 40 лет;
- неблагоприятная этиология заболевания, например вирусный гепатит ни А, ни В, идиосинкразические лекарственные реакции, болезнь Вильсона;
- продолжительность желтухи до развития энцефалопатии более 7 дней;
- ПВ больше 50 секунд;
- билирубин сыворотки выше 18 мг/дл (308 микромоль/л).

Модель оценки терминальной стадии заболевания печени (MELD). MELD представляет собой проспективно разработанную и утверждённую систему оценки тяжести хронического заболевания печени, в которой используются лабораторные значения билирубина и креатинина в сыворотке крови пациента, а также международное норма-

лизированное отношение (МНО) (калькулятор 1 и калькулятор 2). Первоначально он был разработан для прогнозирования выживаемости после установки трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунта, но его также использовали для прогнозирования выживаемости пациентов с острой печёночной недостаточностью [84, 94–97].

Поддержка печени. Ряд подходов к выполнению функций печени в попытке отсрочить или устранить необходимость в трансплантации у пациентов с острой печёночной недостаточностью продолжают изучаться. Среди наиболее перспективных – аппараты искусственной поддержки печени, вспомогательная трансплантация печени, система диализа печени и ксенотрансплантация.

Устройства искусственной поддержки печени. Были предприняты попытки разработать устройство искусственной поддержки печени при острой печёночной недостаточности, которое будет работать на тех же основных принципах, что и гемодиализ при почечной недостаточности. Однако разработать машину, выполняющую функции печени, по своей сути сложнее, чем машину, выполняющую выделительные функции почек, поскольку печень выполняет большое количество разнообразных и жизненно важных синтетических функций. Результаты у пациентов, получавших лечение этими системами, в значительной степени были неутешительными, и эти системы не получили широкого распространения. В результате они обычно не используются при лечении пациентов с острой печёночной недостаточностью.

Системы поддержки, предназначенные для лечения пациентов с печёночной недостаточностью, делятся на две основные категории: неклоточные системы, включая плазмаферез, альбуминовый диализ и гемадсорбцию на основе угля, и системы, включающие живые гепатоциты или печёночную ткань, также известные как биоискусственные системы поддержки печени [98–102].

Устройство для экстракорпоральной замены печени, рециркуляционная система с молекулярным адсорбентом (MARS), используется для лечения передозировок лекарствами, отравлений и печёночной энцефалопатии, а также изучалось при острой печёночной недостаточности. В исследовании приняли участие 27 пациентов, получавших MARS-терапию по разным показаниям (т.е. острая печёночная недостаточность вслед-

ствие тяжёлой травмы при падении, токсичных веществ или в качестве промежуточной стадии перед трансплантацией при массивном некрозе печени), общая выживаемость пациентов составила 60 % [105].

Вспомогательная трансплантация печени. Вспомогательная трансплантация печени включает размещение трансплантата печени уменьшенного размера рядом с нативной печенью пациента (вспомогательная гетеротопическая трансплантация печени) или в печёночное ложе после удаления части нативной печени (вспомогательная ортотопическая трансплантация печени). Потенциальное преимущество заключается в том, что эта процедура может поддерживать пациента пока нативная печень регенерирует, устраняя необходимость в хронической иммуносупрессии [49, 106]. Кроме того, поскольку требуется лишь относительно небольшая часть печени, трансплантат можно получить от донорской печени, которая используется для стандартной ортотопической трансплантации печени, или от живого родственного донора, тем самым увеличивая количество доступных органов.

Имеются также сообщения о повторном использовании вспомогательных трансплантатов печени у вторых реципиентов с хроническим заболеванием печени [107]. Если нативная печень восстановится, трансплантат можно будет удалить и пересадить второму пациенту. В то время как вспомогательная трансплантация печени выглядит многообещающе, процедура технически сложна и не была адекватно оценена в контролируемых клинических испытаниях.

Ксенотрансплантация. Ксенотрансплантация (трансплантация нечеловеческого органа) была предпринята для лечения острой печёночной недостаточности. До 1992 г. людям было выполнено всего 33 ксенотрансплантации [49]. Максимальная приживаемость трансплантата составила всего девять месяцев. Несмотря на первоначальные неутешительные результаты, этот подход подвергается переоценке, отчасти из-за достижений в области иммуносупрессии и способности манипулировать экспрессией донорского антигена [108–112].

Другие экспериментальные подходы. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) изучался для лечения острой хронической печёночной недостаточности (ACLF). Теория, ле-

жащая в основе этого подхода, заключается в том, что мобилизация стволовых клеток костного мозга с помощью G-CSF может способствовать регенерации печени. В рандомизированном исследовании с участием 47 пациентов с ACLF 23 из них получали Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг подкожно ежедневно в течение пяти дней, а затем каждые три дня, всего 12 доз, а 24 – плацебо [113]. Ни у одного из пациентов не было декомпенсации заболевания печени до начала ACLF. Пациенты, получавшие Г-КСФ, имели более высокую актуарную вероятность выживания через 60 дней, чем пациенты, получавшие плацебо (66 % против 26 %), и были менее склонны к развитию гепаторенального синдрома (19 % против 71 %), печёночной энцефалопатии (19 % против 66 %) или сепсиса (14 % против 41 %). Ни одному из выживших пациентов не была проведена экстренная трансплантация печени.

Большой объём плазмафереза также применяли у пациентов с острой печёночной недостаточностью [114–116]. Предполагается, что плазмаферез может иметь положительный эффект, удаляя цитокины плазмы и молекулы адгезии, заменяя факторы плазмы и модулируя иммунную систему. В рандомизированном исследовании с участием 182 пациентов с острой печёночной недостаточностью не было выявлено различий между пациентами, получавшими плазмаферез большого объёма, и пациентами, получавшими только стандартную медицинскую помощь, в первичной конечной точке выживаемости без трансплантации печени во время госпитализации (26 % и 36 % соответственно, $p = 0,17$) [114]. Тем не менее, группа, получившая большой объём плазмафереза, имела более высокую общую выживаемость в больнице (59 % против 48 %; отношение рисков после стратификации для трансплантации печени 0,56, 95 % ДИ 0,36–0,86).

Прогноз. В целом показатели выживаемости у пациентов, получавших лечение по поводу острой печёночной недостаточности, превышают 60 % [72, 117]. Приблизительно 55 % пациентов выживают без трансплантации печени [117].

Прогноз пациентов, которым назначена трансплантация, вариабелен и не всегда может быть точно предсказан. Показательное исследование, проведенное в США, включало 308 пациентов с острой печёночной недостаточностью, из которых

выжило 67 % [72]. Из 135 пациентов, которые были внесены в список для трансплантации, 66 % получили трансплантацию, 22 % умерли в ожидании трансплантации и 12 % выздоровели без трансплантации. В других исследованиях уровень смертности среди пациентов, включённых в список для трансплантации, достигает 40 % [118, 119].

После трансплантации печени годовая выживаемость составляет примерно 80 % [71]. Большинство смертей среди пациентов, перенёвших трансплантацию печени, связаны с неврологическими осложнениями или сепсисом и происходят в течение трёх месяцев после трансплантации [2].

Заключение

Таким образом, ведение пациентов с острой печёночной недостаточностью включает обеспечение ухода за пациентом в надлежащих условиях, наблюдение за ухудшением состояния печёночной недостаточности, лечение осложнений и обеспечение нутритивной поддержки. Пациентов с острой печёночной недостаточностью следует по возможности лечить в центре трансплантации печени. Пациентов с энцефалопатией I степени можно лечить в общей медицинской палате при условии, что обстановка тихая и проводятся частые неврологические осмотры (например, каждые два часа). При прогрессировании до энцефалопатии II степени или у пациентов с энцефалопатией II, III или IV степени показано лечение в отделении интенсивной терапии. Серийные лабораторные тесты используются для наблюдения за течением печёночной недостаточности у пациента и для наблюдения за осложнениями. Необходимо ежедневно контролировать уровень аминотрансфераз и билирубина в сыворотке. Следует проводить более частый мониторинг (3–4 раза в день) параметров свёртывания крови, общего анализа крови, метаболических панелей и газов артериальной крови. При некоторых причинах острой печёночной недостаточности, таких как интоксикация ацетаминофеном, лечение, направленное на основную причину, может предотвратить необходимость трансплантации печени и снизить смертность. У пациентов с печёночной энцефалопатией вследствие острой печёночной недостаточности мы предлагаем не применять рутинно лактулозу (уровень 2C). Не было показано, что лактулоза улучшает общие результаты, и она вызывает взду-

тие кишечника, что может привести к техническим трудностям во время трансплантации печени. Однако при использовании лактулозы перед её введением следует провести эндотрахеальную интубацию у пациентов с развитой (III или IV степени) энцефалопатией. У пациентов с высоким риском развития отёка мозга (т. е. у пациентов с энцефалопатией IV степени или с быстро прогрессирующей энцефалопатией III степени) мы предлагаем использовать мониторинг внутричерепного давления для выбора лечения отёка мозга, а не для принятия решения о лечении по клиническим признакам отёка головного мозга (2С). В начале течения острой печёночной недостаточности признаки и симптомы отёка головного мозга могут отсутствовать или их трудно обнаружить. Осложнения отёка головного мозга включают повышение внутричерепного давления и грыжу ствола мозга. Однако не было показано, что мониторинг ВЧД увеличивает общую выживаемость и связан с такими осложнениями, как инфекция и кровотечение. Общие меры по предотвращению повышения внутричерепного давления включают минимизацию стимуляции, поддержание

соответствующего баланса жидкости и приподня- тие изголовья кровати пациента. Для пациентов с высоким риском развития отёка мозга мы также предлагаем профилактическое лечение гипертоническим раствором (3 %) с целевым уровнем натрия в сыворотке от 145 до 155 мЭкв/л (уровень 2С). В группу высокого риска входят пациенты с энцефалопатией IV степени, высоким уровнем аммиака (> 150 мкмоль/л) или острой почечной недостаточностью, а также пациенты, которым требуется вазопрессорная поддержка. Приблизительно 40 % пациентов с острой печёночной недостаточностью выздоравливают спонтанно при поддерживающей терапии. Были разработаны прогностические модели, помогающие выявить пациентов, у которых маловероятно спонтанное выздоровление, поскольку решение о возможности проведения трансплантации печени частично зависит от вероятности спонтанного восстановления печени. Тем не менее, среди тех, кто получает трансплантацию, однолетняя выживаемость превышает 80 %, что делает данный способ лечения способом выбора у этой сложной категории пациентов.

Литература/References

- 1 Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965.
- 2 <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf> (Accessed on August 08, 2012).
- 3 Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401.
- 4 Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862.
- 5 Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542.
- 6 Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71.
- 7 Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395.
- 8 Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856.
- 9 Gazzard BG, Henderson JM, Williams R. Early changes in coagulation following a paracetamol overdose and a controlled trial of fresh frozen plasma therapy. *Gut* 1975;16:617.
- 10 Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95.
- 11 Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997;349:1081.
- 12 Rolando N, Gimson A, Wade J, et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196.
- 13 Karvellas CJ, Cavazos J, Battenhouse H, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1942.
- 14 Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol* 1991;12:1.
- 15 Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in the severely burned patient. *Burns* 1997;23:313.
- 16 Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993;13:395.
- 17 Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612.
- 18 Woolf GM, Redeker AG. Treatment of fulminant hepatic failure with insulin and glucagon. A randomized, controlled trial. *Dig Dis Sci* 1991;36:92.
- 19 O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988;94:1186.
- 20 Sinclair SB, Levy GA. Treatment of fulminant viral hepatic failure with prostaglandin E. A preliminary report. *Dig Dis Sci* 1991;36:791.

- 21 Sheiner P, Sinclair S, Greig P, et al. A randomized control trial of prostaglandin E2 in the treatment of fulminant hepatic failure (abstract). *Hepatology* 1992;16:88A.
- 22 Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991;20:1058.
- 23 Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557.
- 24 Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch Intern Med* 1981;141:386.
- 25 Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22:767.
- 26 Belongia EA, Costa J, Gareen IF, et al. NIH consensus development statement on management of hepatitis B. *NIH Consens State Sci Statements* 2008;25:1.
- 27 Roussos A, Koilakou S, Kalafatas I, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71:30.
- 28 Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008;47:1293.
- 29 Dao DY, Seremba E, Ajmera V, et al. Use of nucleoside (tide) analogues in patients with hepatitis B-related acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2012;57:1349.
- 30 O'Grady JG, Portmann, et al. Fulminant hepatic failure. In: *Diseases of the Liver*, Schiff, L, Schiff, R (Eds), JB Lippincott, Philadelphia 1993.
- 31 Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995;345:163.
- 32 Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, et al. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003;75:2007.
- 33 Blei AT, Olafsson S, Webster S, Levy R. Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1993;341:157.
- 34 Kaur S, Kumar P, Kumar V, et al. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children. *Indian Pediatr* 2013;50:677.
- 35 Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997;337:473.
- 36 Alba L, Hay JE, Lee WM. Lactulose therapy in acute liver failure. *J Hepatol* 2002;36:33A.
- 37 Williams R, Gimson AE. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991;36:820.
- 38 Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971;61:877.
- 39 Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 2008;134:1092.
- 40 McCashland TM, Shaw BW Jr, Tape E. The American experience with transplantation for acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:427.
- 41 Keays RT, Alexander GJ, Williams R. The safety and value of extradural intracranial pressure monitors in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1993;18:205.
- 42 Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM, et al. Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy. *Liver Transpl* 2005;11:1581.
- 43 Manno EM. Transcranial Doppler ultrasonography in the neurocritical care unit. *Crit Care Clin* 1997;13:79.
- 44 Edouard AR, Vanhille E, Le Moigno S, et al. Non-invasive assessment of cerebral perfusion pressure in brain injured patients with moderate intracranial hypertension. *Br J Anaesth* 2005;94:216.
- 45 Abdo A, López O, Fernández A, et al. Transcranial Doppler sonography in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2003;35:1859.
- 46 Aggarwal S, Brooks DM, Kang Y, et al. Noninvasive monitoring of cerebral perfusion pressure in patients with acute liver failure using transcranial doppler ultrasonography. *Liver Transpl* 2008;14:1048.
- 47 Durward QJ, Amacher AL, Del Maestro RF, Sibbald WJ. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1983;59:938.
- 48 Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464.
- 49 Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240.
- 50 Canalese J, Gimson AE, Davis C, et al. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625.
- 51 Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg* 1986;65:41.
- 52 Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Williams R. Cerebral blood flow and metabolism in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994;19:1407.
- 53 Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996;16:379.
- 54 Ede RJ, Gimson AE, Bihari D, Williams R. Controlled hyperventilation in the prevention of cerebral oedema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1986;2:43.
- 55 Hanid MA, Davies M, Mellon PJ, et al. Clinical monitoring of intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Gut* 1980;21:866.

- 56 Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, et al. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. The Acute Hepatic Failure Study Group. *Dig Dis Sci* 1991;36:1223.
- 57 Traber P, DalCanto M, Ganger D, Blei AT. Effect of body temperature on brain edema and encephalopathy in the rat after hepatic devascularization. *Gastroenterology* 1989;96:885.
- 58 Dmello D, Cruz-Flores S, Matuschak GM. Moderate hypothermia with intracranial pressure monitoring as a therapeutic paradigm for the management of acute liver failure: a systematic review. *Intensive Care Med* 2010;36:210.
- 59 Jalan R, O Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999;354:1164.
- 60 Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, et al. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338.
- 61 Karvellas CJ, Todd Stravitz R, Battenhouse H, et al. Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. *Liver Transpl* 2015;21:4.
- 62 Stravitz RT, Larsen FS. Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit Care Med* 2009;37:S258.
- 63 Clemmesen JO, Hansen BA, Larsen FS. Indomethacin normalizes intracranial pressure in acute liver failure: a twenty-three-year-old woman treated with indomethacin. *Hepatology* 1997;26:1423.
- 64 Tofteng F, Larsen FS. The effect of indomethacin on intracranial pressure, cerebral perfusion and extracellular lactate and glutamate concentrations in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:798.
- 65 Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000;32:536.
- 66 Bhatia V, Batra Y, Acharya SK. Prophylactic phenytoin does not improve cerebral edema or survival in acute liver failure--a controlled clinical trial. *J Hepatol* 2004;41:89.
- 67 O'Grady JG, Williams R. Acute liver failure. In: *Gastrointestinal emergencies*, Gilmore IT, Shields R (Eds), WB Saunders, Eastbourne 1992. p.104.
- 68 O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439.
- 69 Jain S, Pendyala P, Varma S, et al. Effect of renal dysfunction in fulminant hepatic failure. *Trop Gastroenterol* 2000;21:118.
- 70 Davenport A, Will EJ, Davidson AM. Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 1993;21:328.
- 71 Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:257.
- 72 Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947.
- 73 Miyake Y, Sakaguchi K, Iwasaki Y, et al. New prognostic scoring model for liver transplantation in patients with non-acetaminophen-related fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2005;80:930.
- 74 Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659.
- 75 Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999;29:648.
- 76 Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:925.
- 77 Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005;41:26.
- 78 Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995;21:345.
- 79 Dhiman RK, Seth AK, Jain S, et al. Prognostic evaluation of early indicators in fulminant hepatic failure by multivariate analysis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1311.
- 80 Huo TI, Wu JC, Sheng WY, et al. Prognostic factor analysis of fulminant and subfulminant hepatic failure in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:560.
- 81 Takahashi Y, Kumada H, Shimizu M, et al. A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. *Hepatology* 1994;19:1065.
- 82 Lake JR, Sussman NL. Determining prognosis in patients with fulminant hepatic failure: when you absolutely, positively have to know the answer. *Hepatology* 1995;21:879.
- 83 Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007;13:814.
- 84 Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD is superior to King's college and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2007;13:822.
- 85 Craig DG, Zafar S, Reid TW, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is an effective triage marker following staggered paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1408.
- 86 Craig DG, Reid TW, Wright EC, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:705.

- 87 Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut* 2012;61:1068.
- 88 Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Lévy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993;17:124.
- 89 Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648.
- 90 Rutherford A, King LY, Hynan LS, et al. Development of an accurate index for predicting outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2012;143:1237.
- 91 Craig DG, Ford AC, Hayes PC, Simpson KJ. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1064.
- 92 Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997;26:62.
- 93 McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:492.
- 94 Parkash O, Mumtaz K, Hamid S, et al. MELD score: utility and comparison with King's College criteria in non-acetaminophen acute liver failure. *J Coll Physicians Surg Pak* 2012;22:492.
- 95 Katoonizadeh A, Decaestecker J, Wilmer A, et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Int* 2007;27:329.
- 96 Zaman MB, Hoti E, Qasim A, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2097.
- 97 Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007;45:789.
- 98 Nyberg SL, Misra SP. Hepatocyte liver-assist systems--a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1998;73:765.
- 99 Stockmann HB, Hiemstra CA, Marquet RL, IJzermans JN. Extracorporeal perfusion for the treatment of acute liver failure. *Ann Surg* 2000;231:460.
- 100 Pless G, Sauer IM. Bioartificial liver: current status. *Transplant Proc* 2005;37:3893.
- 101 Xu X, Liu X, Ling Q, et al. Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure. *PLoS One* 2013;8:e58738.

Конфликт интересов. Б.И. Яремин является ответственным секретарём редакционной коллегии журнала, М.С. Новрузбеков членом редакционной коллегии. В принятии решения о публикации работы участия не принимали.

Competing interests. B.I. Yaremin is the executive secretary of the editorial board of the journal, M.S. Novruzbekov is a member of the editorial board. They did not take part in the decision to publish the work.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

Агумава Лаура Уласиевна врач-хирург, аспирант научного отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-1749-2086
Вклад в работу – анализ данных литературы, сопоставление практических рекомендаций

Гуляев Владимир Алексеевич доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-8650-0855
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения

Луцык Константин Николаевич заведующий отделением трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0003-2305-4055
Вклад в статью – получение и анализ литературного материала

Олисов Олег Даниелович старший научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-0691-5581
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения

- Ахметшин Равиль Борисович** врач-хирург отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0003-1117-7883
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Магомедов Кубай Магомедович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-5057-6628
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Казымов Бахтияр Исметович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-5723-4818
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Ахмедов Амир Русланович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-6604-0927
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Алекберов Кямран Файгович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-2264-7038
Вклад в статью – анализ данных литературы, формулирование выводов и обсуждения
- Яремин Борис Иванович** научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0001-5889-8675
Вклад в статью – анализ полученных результатов, формулирование заключения
- Новрузбеков Мурад Сафтарович** руководитель научного отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия
ORCID 0000-0002-6362-7914
Вклад в статью – разработка концепции исследования, определение принципов и стратегии

ИНФОРМАЦИОННО-ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

INFORMATION TECHNOLOGY IN MEDICINE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.1>

УДК 617-089.844:004.942

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, А.В. Сунгурова, Д.В. Морозов, М.А. Беляк, А.С. Домрачева

Тверской государственный медицинский университет, Тверь

Резюме. Актуальность. Компьютерное моделирование – это процесс математического моделирования, выполняемый на компьютере, который предназначен для прогнозирования поведения или результатов работы реальной или физической системы. Компьютерное моделирование имеет ряд преимуществ по отношению к классическим моделям эксперимента над животными: дешевизна метода (необходимость приобретать и содержать животных отпадает сама собой), быстрота получения результатов, отсутствие биоэтических проблем, возможность менять условия эксперимента и т.д. **Целью** данного исследования является обзор способов компьютерного моделирования раневого процесса, выявление недостатков моделей и предложение путей их решения, а также выбор наилучшей существующей модели для описания регенерации раны. **Материал и методы.** В ходе настоящей работы был произведен анализ зарубежной и отечественной литературы по проблеме компьютерного моделирования раневого процесса. **Результаты.** Проведя анализ соответствующей литературы по данной теме, проблема заключается именно в малоизученности процесса регенерации раны, так как в нём принимают участие множество различных клеток, цитокинов, факторов роста, ферментов, фибриллярных белков и т.д. Модели, существующие на данный момент, описывают регенерацию раны лишь крайне обобщённо, что не позволяет их применять в клинических условиях. Анализируя источники литературы, можно прийти к выводу, что оба численных подхода, как клеточно-биохимический (первый тип моделей), так и феноменологический (второй тип), применимы в случае моделирования ран и могут быть использованы весьма успешно. Проблема заключается в том, что на основании одного подхода нельзя отобразить целостную картину регенерации раны, а можно спрогнозировать лишь отдельные параметры регенерации, необходимые для тех или иных целей в связи со сложностью и многогранностью данного типичного патофизиологического процесса. **Заключение.** Компьютерное моделирование ран до сих пор является спорной и сложной темой. Существующие модели не призваны описать все процессы, происходящие при регенерации раны, продуктивнее описывать различные явления при заживлении по-отдельности. Это связано с тем, что в регенерации кожи участвует множество элементов, учесть которые в полном объёме практически невозможно. Имеющиеся модели имеют исключительно научное значение, заключающееся в попытках познания всех сложных процессов и взаимодействий. Практическое применение затруднено, так как для существующих моделей нужны специфические входные данные, требующие высокоспециализированного оборудования. Если же абстрагироваться от всего этого, то наилучшей существующей моделью первого типа является модель Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu, в дополнение к ней подойдёт любая из описанных феноменологических моделей.

Ключевые слова: рана, раневой процесс, регенерация раны, математические модели, компьютерное моделирование.

Для цитирования: Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сунгурова А.В., Морозов Д.В., Беляк М.А., Домрачева А.С. Компьютерное моделирование раневого процесса (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):144–152. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.1>



COMPUTER SIMULATION OF THE WOUND PROCESS (REVIEW OF LITERATURE)

A.M. Morozov, A.N. Sergeev, A.V. Sungurova, D.V. Morozov, M.A. Belyak, A.S. Domracheva

Tver State Medical University, Tver

Abstract. Relevance. Computer simulation is a mathematical modeling process performed on a computer that is designed to predict the behavior or results of a real or physical system. Computer simulation has a number of advantages over classical models of animal experiments: the cheapness of the method (the need to acquire and maintain animals disappears by itself), the speed of obtaining results, the absence of bioethical problems, the ability to change the conditions of the experiment, etc. **The purpose of** this study is to review the methods of computer simulation of the wound process, to identify the shortcomings of the models and propose ways to solve them, as well as to select the best existing model for describing wound regeneration. **Material and methods.** In the course of this work, an analysis was made of foreign and domestic literature on the problem of computer modeling of the wound process. **Results.** After analyzing the relevant literature on this topic, the problem is seen precisely in the insufficiently studied process of wound regeneration, since many different cells, cytokines, growth factors, enzymes, fibrillar proteins, etc. take part in it. The models that currently exist describe wound regeneration only in an extremely generalized way, which does not allow us to apply them in clinical situations. Analyzing literature sources, we came to the conclusion that both numerical approaches, both cellular-biochemical (the first type of models) and phenomenological (the second type) are applicable in the case of wound modeling and can be used very successfully. The problem is that on the basis of one approach it is impossible to display a complete picture of wound healing, in this way it is possible to predict only individual regeneration parameters necessary for certain purposes due to the complexity and versatility of this typical pathophysiological process. **Conclusion.** Computer modeling of wounds is still a controversial and complex topic. Existing models are not intended to describe all the processes occurring in a healing wound. It is much more productive to describe the various phenomena during healing separately. This is due to the fact that many elements are involved in the regeneration of the skin, which are almost impossible to take into account in full. The available models are of exclusively scientific value, consisting in attempts to understand all complex processes and interactions. Practical application is difficult, since existing models require specific input data that require highly specialized equipment. If we abstract from all this, then the best existing model of the first type is the model of the authors Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu and co-authors, in addition to it, any of the described phenomenological models will do.

Key words: wound, wound process, wound regenerative process, mathematical models, computer modelling.

Cite as: Morozov A.M., Sergeev A.N., Sungurova A.V., Morozov D.V., Belyak M.A., Domracheva A.S. Computer simulation of the wound process (review of literature). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):144–152. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.1>

Актуальность

Компьютерное моделирование – это процесс математического моделирования, выполняемый на компьютере, который предназначен для прогнозирования поведения или результатов работы реальной или физической системы. В связи с бурным развитием неинвазивных методов исследования в последние десятилетия у учёных появилась возможность воссоздавать и проводить эксперименты различной сложности *in silico* [1, 2]. В особенности это важно в медицине и биологии, когда живые модели можно создать на компьютере, что позволяет избежать таких биоэтических проблем, связанных с моделированием *in vivo*, как:

1. Жестокость по отношению к животным. Данная проблема решена лишь частично. С одной стороны, животным никак не вредит то, что модель реализуется на компьютере. Но, с другой стороны, для каждой модели нужны входные данные, которые можно получить только в эксперименте на лабораторных животных. Лишь в редких

случаях удаётся найти нужную информацию в различных статьях, полностью решив данную проблему.

2. Данные, полученные на животных моделях не всегда можно применить к человеку. В некоторых случаях, часть информации, полученной в результате эксперимента на крысах, не может быть экстраполирована на соответствующие процессы в человеческом организме – факторы, воздействующие на крыс без вреда для их организма, могут оказывать крайне негативное воздействие на человека. Изучение патологического процесса на животном позволяет понять фундаментальные типические патологические процессы, которые, подвергнув должной обработке, можно переложить на человека.

3. Вивисекция. Данный способ является основным при моделировании ран различного происхождения. Компьютерная модель не требует проведения каких-либо хирургических операций

на животных, и, следовательно, нет необходимости в вивисекции [3].

Стоит сказать, что компьютерное моделирование имеет ряд преимуществ по отношению к классическим моделям эксперимента над животными: дешевизна метода (необходимость приобретать и содержать животных отпадает сама собой), быстрота получения результатов, отсутствие биоэтических проблем, возможность менять условия эксперимента и т.д.

Так как в мире компьютерное моделирование начали применять с конца 60-х годов прошлого века, существует множество способов создания моделей. Это не обошло стороной и изучение ран и раневого процесса. На данный момент известно довольно много моделей *in silico*, и далее пойдёт речь о некоторых из них.

Подходы к регенерации кожных ран можно разделить на два типа. Одни фокусируются на основных клеточных и биохимических механизмах (взаимодействие клеток друг с другом физически и с помощью химических веществ [4–6]), включая моделирование растяжения раны и ангиогенеза, воспаления и пролиферации с использованием различных подходов [6–8]. Другие имеют более феноменологический подход (общий подход, не учитывающий микроскопическое строение кожи и сложное взаимодействие её отдельных элементов), фокусирующийся на изменении свойств материала во время фазы ремоделирования [9, 10] (описывают изменения материала, в данном случае кожи, а именно её упругость, жёсткость, эластичность и т.д.) [11, 12].

За последние 15 лет в сообществе биомехаников наметилась значительная тенденция углубляться в данную малоисследованную тему – биофизику кожи. Новые поколения хирургов и дерматологов постепенно признают и принимают потенциал и ключевую роль, которую компьютерное моделирование может сыграть в улучшении и оптимизации процедур лечения. Привлекательной особенностью вычислительных моделей является возможность количественного определения физических параметров, необходимых для получения конкретного результата. Например, группа профессора Кула из Стэнфордского университета стала пионером в разработке механо-биологических моделей адаптации кожи для оп-

тимизации результатов реконструктивных хирургических вмешательств у детей [13].

Целью данного исследования является обзор способов компьютерного моделирования раневого процесса, выявление недостатков моделей и предложение путей их решения, а также выбор наилучшей существующей модели для описания регенерации раны.

Материалы и методы

В ходе настоящей работы был произведен анализ зарубежной и отечественной литературы по проблеме компьютерного моделирования раневого процесса.

Результаты

Кожа – это сложный орган, состоящий из эпидермиса и дермы. В свою очередь эпидермис подразделяется на пять слоёв: базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой, а дерма – на сосочковый и сетчатый слои. Волокна, проходящие в составе разных слоёв кожи, имеют свои особенности. Так, волокна, находящиеся ближе к базальной мембране, имеют диаметр до 60 нм, а в самых глубоких слоях дермы – до 12 нм [14]. Для начала разберёмся с клеточным составом, а потом перейдём к фибриллярным белкам – коллагену и эластину.

Основными клетками рыхлой волокнистой соединительной ткани являются: фиброциты, фиброкласты, зрелые фибробласты, стволовые клетки, органоспецифические клетки-предшественники (префибробласты) и т.д. Все эти клетки выполняют множество различных функций в коже. Так, стволовые клетки являются источником регенерации кожи при повреждении. Зрелые фибробласты – самые активные, и поэтому выполняют синтетическую (синтезируют фибриллярные белки коллаген и эластин, гликозаминогликаны и разнообразные БАВ), регуляторную и резорбционную функции [14].

В связи с важностью клеточного состава кожи и различных биохимических процессов, происходящих в ней, рассмотрим модели первого типа. К ним можно отнести модель, предложенную Е.В. Гублером [15] и успешно реализованную А.А. Супильниковым, В.Н. Шабалиным и Л.В. Лимановой [16]. Было проведено исследование на

297 беспородных крысах самцах, им была нанесена рана путём рассечения передней брюшной стенки по средней линии. Далее крыс разделили на три группы в зависимости от способа ушивания раны. В послеоперационном периоде проводилось взятие крови для определения различных гематологических индексов и т.д. Для построения модели использовался метод Гублера Е.В. по расчёту «патов». На их основе составлялась шкала по отклонению от нормы и производился прогноз. Данный метод основан на вероятностной математической базе, поэтому нуждается в большом количестве экспериментальных данных.

Следующая модель, реализованная Lewis E. Scott, Lauren A. Griggs, Vani Narayanan с соавторами, тоже относится к первому типу [17]. В ней использовалась клеточная модель Поттса, расширенная методом конечных элементов. Это вычислительная модель, которая может моделировать коллективное поведение клеточных структур, такое как миграция, кластеризация и рост клеток, с учётом восприятия окружающей среды, а также ограничений объёма и площади поверхности), [18]. Данная работа описывает в основном межклеточное натяжение и взаимодействие клетка–клетка, клетка–субстрат в монослое.

«Многомасштабная гибридная математическая модель эпидермально-кожных взаимодействий во время заживления кожных ран», предложенная Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu с соавторами [19] описывает межклеточные взаимодействия между клетками внутри эпидермиса и дермы, а также между данными слоями в общем. Двумерная многомасштабная гибридная математическая модель состоит из двух подмоделей, распределённых по двум отдельным однородным областям – дермальной (D) и эпидермальной (E). Каждая область отличается друг от друга и была смоделирована с использованием динамического интерфейса между ними, называемого Ω . Эпидермальные клетки в E-области были смоделированы индивидуально для оценки их сигнальной продукции, а также способности к пролиферации и миграции. Напротив, фибробласты кожи, иммунные клетки, внеклеточный матрикс (включая коллагеновые пучки), а также сигналы, продуцируемые типами клеток, которые явно не учитывались (такими как сосудистые клетки), моделировались в непрерывном ре-

жиме. Моделирование клеток в эпидермисе проводилось на основе их прошлого исследования [20], а клеток дермы – с использованием модели Келлера – Сегеля [21], которая включает уравнения, управляющие их диффузией, хемотаксическим движением, самообновлением и распадом. Данная модель намного лучше способна описать поведение различных клеток в таком сложном органе как кожа, так как учитывает множество параметров.

В исследовании «Вычислительная модель заживления ран: эпидермальный фактор роста (ЭФР), секретлируемый фибробластами, способствует отсроченной реэпителизации эпителиальных кератиноцитов» Vivi Andasari, Dongyuan Lü, Maciej Swat с соавторами [22] доказывается, что миграция кератиноцитов к фибробластам осуществляется с помощью выработки последними эпидермального фактора роста [23, 24] (миграции и пролиферации также способствуют и другие цитокины с факторами роста: трансформирующий фактор роста-бета [25], фактор роста фибробластов [26, 27], фактор роста кератиноцитов [28, 29]), что является ведущим процессом во время реэпителизации раны. Для моделирования данного процесса была взята клеточная модель Поттса с некоторыми модификациями. Она основана на эффективной энергии адгезии для регуляции миграции за счёт экспрессии интегрина, регулируемой диффузией и ЭФР, а также аффинностью связывания интегрина с лигандом.

Следующая модель, реализованная Siraj-ul-Islam, Imtiaz Ahmad [30], которая основана на local meshless method (LMM) – это локальный бессеточный метод моделирования, который не требует связи между узлами области моделирования, т.е. сетки, а основан на взаимодействии каждого узла со всеми его соседями. Как следствие, исходные экстенсивные свойства, такие как масса или кинетическая энергия, больше не назначаются элементам сетки, а скорее отдельным узлам. Методы без сетки позволяют моделировать некоторые другие сложные типы задач за счёт дополнительного времени вычислений и усилий по программированию. В данном случае авторы используют локальный бессеточный метод для одномерного уравнения плотности эндотелиальных клеток [31], одномерную трёхкомпонентную модель заживления ран. Она включает в себя концентрацию кис-

лорода, плотность капилляров и других кровеносных сосудов [32], уравнение двумерной плотности эндотелиальных клеток [33] и двумерную модель закрытия раны [34].

Обращаясь к биомеханическим свойствам кожи стоит сказать о её натяжении, анизотропии, растяжимости и вязкоупругости.

Натяжение зависит от эластических волокон, различающихся в зависимости от локализации и биологического возраста организма. Проявляется сокращением краёв раны после её нанесения. Анизотропия – это свойство волокон коллагена растягиваться в определённом направлении (вдоль линий Лангера). Растяжимость – ответ на действие механического характера, а также и причина сокращения площади исследуемого образца кожи в результате препаровки. Вязкоупругость состоит из ползучести – постепенного удлинения под действием силы (в течение определённого периода) при постоянном напряжении и релаксации напряжения – проявляется при постоянной деформации. Вязкоупругость кожи наблюдается только в экспериментальных условиях, при действии на неё очень большой силы [35]. В связи с этим обозначается сложность моделирования мягких тканей и кожи.

Рассмотрим второй тип моделей, описывающих ремоделирование повреждённой ткани и её физические свойства. К ним относится «Вычислительная модель роста, вызванного повреждением, в мягких биологических тканях с учётом механо-биологии заживления», авторами которой являются Meike Gierig, Peter Wriggers and Michele Marino [36]. В данной модели коллаген рассматривается как главная повреждённая структура. Считается, что механические свойства кожи по большей части определяются богатой коллагеном дермой. Зияние раны после линейного разреза объясняется сокращением соединительнотканного слоя кожи (клетчатка и эпителиальный слой самостоятельно и не сокращаются). Волокна коллагена закручиваются вокруг стержня из эластиновых волокон, поэтому возможно их выпрямление после растяжения под действием внешних сил [35]. Так как в результате действия сверхфизиологического фактора на ткань происходит размягчение коллагена, его межклеточное расслоение, наблюдается изменение биомеханических свойств (упругость, растяжимость, жёсткость, плотность и т.д.)

живой ткани [37]. Во время же регенерации механические параметры кожи постепенно восстанавливаются или изменяются в процессе ремоделирования (образование рубца). На изменении биомеханики кожи и основана эта модель.

Di Zuo, Stéphane Avril, Haitian Yang и соавт. [11] предложили континуальную модель заживления с градиентным усилением для трёхмерных анизотропных тканей, основой для которой явилась анизотропная конститутивная модель Хольцапфеля – Гассера – Огдена в модифицированном виде [28]. Применён подход к моделированию заживления мягких тканей в связи с отложением коллагеновых волокон, причём установлено, что вновь откладываемые волокна коллагена, а также чувствительность к собственной шкале длины оказывают значительное влияние на ход регенерации повреждённого участка кожных покровов. Исследователи утверждают, что большую значимость имеет распределение напряжения за счёт изменения направления роста коллагеновых волокон, но не изменение уже сформированных волокон. Показано, что данный процесс отложения новых волокон в разных направлениях, а не изменение направления существующих волокон, может быть существенным в распределении напряжения. Также к параметрам, использованным при моделировании, отнесли: скорость заживления, значения гомеостатического напряжения и шкалы внутренней длины и др., т.е. были использованы такие параметры, которые необходимы для формирования трёхмерной модели. Трёхмерная модель, по сравнению с двумерной, имеет большее практическое значение – возможно визуализировать трёхмерную эволюцию и анизотропные эффекты, зависящие от коллагеновых волокон.

Проведя анализ соответствующей литературы по данной теме, проблема видится именно в малоизученности процесса регенерации раны, так как в нём принимают участие множество различных клеток, цитокинов, факторов роста, ферментов, фибриллярных белков и т.д. Модели, существующие на данный момент, описывают регенерацию раны лишь крайне обобщённо, что не позволяет нам применять их в клинических ситуациях.

Анализируя источники литературы, мы пришли к выводу, что оба численных подхода, как клеточно-биохимический (первый тип моделей), так и феноменологический (второй тип), примени-

мы в случае моделирования ран и могут быть использованы весьма успешно. Проблема заключается в том, что на основании одного подхода нельзя отобразить целостную картину ранозаживления, таким способом можно спрогнозировать лишь отдельные параметры регенерации, необходимые для тех или иных целей в связи со сложностью и многогранностью данного типического патологического процесса.

Как выяснилось, модели первого типа наиболее распространены в современной литературе, хотя по количеству статей феноменологические подходы всё-таки не сильно отстают. Они наиболее полно могут отразить картину регенерации раны, так как сконцентрированы на поведении клеток различного происхождения (клетки эпидермиса, дермы, иммунные и т.д.) и влияющих на них факторов (паракринная регуляция посредством БАВ, воздействие цитокинов и факторов роста). Обращаясь к минусам моделей следует описать их по отдельности. Патометрическая модель Гублера Е.В. основывается на строгой вероятностной математической базе [15]. Она не даёт глубокого понимания о взаимодействии клеточных структур, а только лишь анализирует вероятности исходов двух событий в зависимости от введённых показателей (гематологические индексы). Это самый главный минус модели, однако имеет место быть её применение в клинической практике, так как она может прогнозировать течение и исход раневого процесса.

Модель, представленная Lewis E. Scott, Lauren A. Griggs, Vani Narayanan с соавторами, описывает межклеточное натяжение как часть гомеостаза, который нарушается при нанесении раны [17]. Однако здесь описана лишь малая часть того, что происходит в повреждённой коже, и данный процесс не может рассматриваться отдельно. Для моделирования была взята клеточная модель Поттса, которая хорошо описывает поведение клеток в некой виртуальной культуре, но их взаимодействие рассматривалось только в моно-слое, что является существенным минусом.

Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu с соавторами смогли смоделировать клетки эпидермиса и дермы и создать эпидермально-дермальный интерфейс, который позволяет изучать отдельные пролиферирующие и мигрирующие кератиноциты с использованием

дискретной одноклеточной модели и функции дермальных фибробластов с использованием континуальной модели [19]. Здесь описаны основные клетки, участвующие в регенерации раны, хорошо сделана визуализация виртуального эксперимента и как таковых явных минусов нет.

Siraj-ul-Islam, Imtiaz Ahmad пробуют использовать LMM для создания модели ранозаживления [30]. Это тоже весьма хорошая модель. Она позволяет сделать более индивидуальный подход ко всем элементам системы, а также описать их взаимодействия между собой, что очень хорошо подходит для нелинейного процесса регенерации кожи.

Что касается феноменологических моделей, то они описывают картину регенерации целиком, без учёта клеточных элементов. Существующие модели имеют в большинстве своём смешанный подход – сочетание феноменологического и структурного (учёт волокон и некоторых других параметров в формировании физических свойств материала) методов моделирования. Meike Gierig, Peter Wriggers and Michele Marino описали как влияет повреждение коллагена на изменение гиперэластичности кожи [35]. Биомеханика ткани несомненно будет изменяться во время регенерации раны, но такой глобальный подход не сможет описать более детально весь процесс.

Минусами же другой смешанной модели авторов Di Zuo, Stéphane Avril, Haitian Yang и соавт. [11] является изучение течения ранозаживления только в связи с действием механических раздражителей, важно также учитывать действие химических и биологических раздражителей для получения целостной картины. При этом модель нуждается в экспериментальных данных для определения значения специфических параметров, например, внутренних масштабов длин (градиент, порог повреждения и параметр штрафа), которых нет в данных научной литературы. Поэтому феноменологические и смешанные модели нужно рассматривать как дополнение к другим, более обширным клеточно-биохимическим моделям.

Заключение

Компьютерное моделирование ран до сих пор является спорной и сложной темой. Существующие модели не призваны описать все процессы, происходящие в заживающей ране. Гораздо про-

дуктивнее описывать различные явления при заживлении по-отдельности. Это связано с тем, что в регенерации кожи участвует множество элементов, учесть которые в полном объёме практически невозможно.

Существующие модели имеют исключительно научное значение, заключающееся в попытках познания всех сложных процессов и взаимодействий. Практическое применение затруднено, так как для существующих моделей нужны специфические входные данные, требующие высокоспециализированного оборудования. Если же абстрагироваться от всего этого, то наилучшей существующей моделью первого типа является модель авторов Yangyang Wang, Christian F. Guerrero-Juarez, Yuchi Qiu с соавторами, в дополнение к ней подойдёт любая из описанных феноменологических моделей.

В будущем модели регенерации раны позволят учёным и специалистам в области хирургии предсказывать течение и исход заживления раны, а также повышать эффективность работы с пациентами в послеоперационный период. Однако возникают вопросы о возможности применения на практике таких методик. Следует сказать, что они не рассчитаны на широкое применение в условиях стационара и амбулатории, а также требуют дополнительных исследований для оценки стадии заживления раны на практике у конкретного пациента – в таком случае следует учитывать индивидуальность организма каждого человека. Также важно учитывать, что данные методики при применении на практике будут дорогостоящими. В связи с этим применение компьютерного моделирования в условиях большого потока людей не представляет интереса для отечественной хирургии.

Литература/References

- 1 Сороковикова Т.В., Морозов А.М., Жуков С.В. Роль неинвазивных методов исследования в современной клинической практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;2:137. <https://doi.org/10.17513/spno.31502> [Sorokovikova T.V., Morozov A.M., Zhukov S.V. The role of noninvasive research methods in modern clinical practice. *Modern problems of science and education*. 2022;2:137. (In Russ). <https://doi.org/10.17513/spno.31502>]
- 2 Морозов А.М., Мохов Е.М., Кадыков В.А. Новое устройство для воспроизведения перитонита у крыс. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;1:99-102. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(1\).99-102](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(1).99-102) [Morozov A.M., Mokhov E.M., Kadykov V.A. A new device for reproducing peritonitis in rats. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2019;1:99-102. (In Russ). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(1\).99-102](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(1).99-102)]
- 3 Ловчикова С.А. Биоэтические проблемы экспериментирования на животных в исследовательской деятельности. *Научный журнал молодых ученых*. 2020;3(20). [Lovchikova S.A. Bioethical problems of animal experimentation in research activities. *Scientific journal of young scientists*. 2020;3(20). (In Russ)]
- 4 Murphy KE, Hall CL, Maini PK, McCue SW, McElwain DL. A fibrocontractive mechanochemical model of dermal wound closure incorporating realistic growth factor kinetics. *Bull Math Biol*. 2012 May;74(5):1143-70. <https://doi.org/10.1007/s11538-011-9712-y>.
- 5 Valero C, Javierre E, García-Aznar JM, Gómez-Benito MJ. A cell-regulatory mechanism involving feedback between contraction and tissue formation guides wound healing progression. *PLoS One*. 2014 Mar 28;9(3):e92774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092774>
- 6 Schugart RC, Friedman A, Zhao R, Sen CK. Wound angiogenesis as a function of tissue oxygen tension: a mathematical model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(7):2628-33. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711642105>
- 7 Морозов А.М., Жуков С.В., Беляк М.А. Оценка воспалительной реакции у крыс (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;3:56-62. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-3-56-62> [Morozov A.M., Zhukov S.V., Belyak M.A. Evaluation of the inflammatory reaction in rats (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2022;3:56-62. (In Russ). <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2022-3-56-62>]
- 8 Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;3(123):7. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3> [Morozov A.M., Sergeev A.N., Sergeev N.A. Modern methods of stimulation of the regeneration process of postoperative wounds. *Siberian Medical Review*. 2020;3(123):7. (In Russ). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3>]
- 9 Ateshian GA, Humphrey JD. Continuum mixture models of biological growth and remodeling: past successes and future opportunities. *Annu Rev Biomed Eng*. 2012;14:97-111. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071910-124726>
- 10 Menzel A, Kuhl E. Frontiers in growth and remodeling. *Mech Res Commun*. 2012;42:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.mechrescom.2012.02.007>
- 11 Zuo D, Avril S, Yang H, Mousavi SJ, Hackl K, He Y. Three-dimensional numerical simulation of soft-tissue wound healing using constrained-mixture anisotropic hyperelasticity and gradient-enhanced damage mechanics. *J R Soc Interface*. 2020;17(162):20190708. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0708>

- 12 He Y, Zuo D, Hackl K, Yang H, Mousavi SJ, Avril S. Gradient-enhanced continuum models of healing in damaged soft tissues. *Bio-mech Model Mechanobiol*. 2019;18(5):1443-1460. <https://doi.org/10.1007/s10237-019-01155-z>
- 13 Limbert G. Mathematical and computational modelling of skin biophysics: a review. *Proc Math Phys Eng Sci*. 2017;473(2203):20170257. <https://doi.org/10.1098/rspa.2017.0257>
- 14 Целуйко С.С., Малюк Е.А., Корнеева Л.С., Красавина Н.П. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и её изменения при старении (обзор литературы). *Бюл. физ. и пат. дых.* 2016;60. [Tseluiko S.S., Malyuk E.A., Korneeva L.S., Krasavina N.P. Morphofunctional characteristics of the dermis of the skin and its changes during aging (literature review). *Byul. phys. and pat. dyh.* 2016;60. (In Russ)]
- 15 Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. СПб.: Медицина. 1990:176. [Gubler E.V. Informatics in pathology, clinical medicine and pediatrics. Saint Petersburg : Medicine. 1990:176. (In Russ)]
- 16 Супильников А.А., Шабалин В.Н., Лиманова Л.В. Особенности математического моделирования заживления послеоперационной раны в эксперименте. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019;3(39). [Supilnikov A.A., Shabalin V.N., Limanova L.V. Features of mathematical modeling of postoperative wound healing in an experiment. *Bulletin of the medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health*. 2019;3(39). (In Russ)]
- 17 Scott LE, Griggs LA, Narayanan V, Conway DE, Lemmon CA, Weinberg SH. A hybrid model of intercellular tension and cell-matrix mechanical interactions in a multicellular geometry. *Biomech Model Mechanobiol*. 2020;19(6):1997-2013. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01321-8>
- 18 Van Oers RF, Rens EG, LaValley DJ, Reinhart-King CA, Merks RM. Mechanical cell-matrix feedback explains pairwise and collective endothelial cell behavior in vitro. *PLoS Comput Biol*. 2014 Aug 14;10(8):e1003774. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003774>
- 19 Wang Y, Guerrero-Juarez CF, Qiu Y, Du H, Chen W, Figueroa S, Plikus MV, Nie Q. A multiscale hybrid mathematical model of epidermal-dermal interactions during skin wound healing. *Exp Dermatol*. 2019;28(4):493-502. <https://doi.org/10.1111/exd.13909>
- 20 Du H, Wang Y, Haensel D, Lee B, Dai X, Nie Q (2018) Multiscale modeling of layer formation in epidermis. *PLoS Comput Biol*. 14(2): e1006006. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006006>
- 21 Hillen T, Painter KJ. A user's guide to PDE models for chemotaxis. *J Math Biol*. 2009;58(1-2):183-217. <https://doi.org/10.1007/s00285-008-0201-3>
- 22 Andasari V, Lü D, Swat M, Feng S, Spill F, Chen L, Luo X, Zaman M, Long M. Computational model of wound healing: EGF secreted by fibroblasts promotes delayed re-epithelialization of epithelial keratinocytes. *Integr Biol (Camb)*. 2018;10(10):605-634. <https://doi.org/10.1039/c8ib00048d>
- 23 Laato M, Niinikoski J, Lebel L, Gerdin B. Stimulation of wound healing by epidermal growth factor. A dose-dependent effect. *Ann Surg*. 1986;203(4):379-81. <https://doi.org/10.1097/0000658-198604000-00007>
- 24 Blumenberg M. Profiling and metaanalysis of epidermal keratinocytes responses to epidermal growth factor. *BMC Genomics*. 2013;14:85. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-85>
- 25 Pakyari M, Farrokhi A, Maharlooei MK, Ghahary A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2013;2(5):215-224. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0406>
- 26 Werner S. A novel enhancer of the wound healing process: the fibroblast growth factor-binding protein. *Am J Pathol*. 2011;179(5):2144-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.001>
- 27 Meyer M, Müller AK, Yang J, Moik D, Ponzio G, Ornitz DM, Grose R, Werner S. FGF receptors 1 and 2 are key regulators of keratinocyte migration in vitro and in wounded skin. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 23):5690-701. <https://doi.org/10.1242/jcs.108167>
- 28 Werner S, Smola H, Liao X, Longaker MT, Krieg T, Hofschneider PH, Williams LT. The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. *Science*. 1994;266(5186):819-22. <https://doi.org/10.1126/science.7973639>
- 29 Xia YP, Zhao Y, Marcus J, Jimenez PA, Ruben SM, Moore PA, Khan F, Mustoe TA. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischaemia-impaired rabbit ear model and on scar formation. *J Pathol*. 1999;188(4):431-8.
- 30 Siraj-ul-Islam, Imtiaz Ahmad, Local meshless method for PDEs arising from models of wound healing. *Applied Mathematical Modelling*. 2017; 48 688-710, <https://doi.org/10.1016/j.apm.2017.04.015>
- 31 Thackham JA, McElwain DL, Turner IW. Computational approaches to solving equations arising from wound healing. *Bull Math Biol*. 2009;71(1):211-46. <https://doi.org/10.1007/s11538-008-9360-z>
- 32 Flegg JA, McElwain DL, Byrne HM, Turner IW. A three species model to simulate application of Hyperbaric Oxygen Therapy to chronic wounds. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(7):e1000451. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000451>
- 33 Sherratt JA, Murray JD. Mathematical analysis of a basic model for epidermal wound healing. *J Math Biol*. 1991;29(5):389-404. <https://doi.org/10.1007/BF00160468>
- 34 Курек М.Ф., Аничкин В.В., Шилько С.В., Дорошенко Р.В. Механические свойства кожи: сократимость и растяжимость, их взаимосвязь, гистологическая основа и возможность прогнозирования. *Проблемы здоровья и экологии*. 2009;3(21). [Kurik M.F., Anichkin V.V., Shilko S.V., Doroshenko R.V. Mechanical properties of the skin: contractility and extensibility, their relationship, histological basis and the possibility of prediction. *Problems of health and ecology*. 2009; 3 (21). (In Russ)]
- 35 Gierig M., Wriggers P., Marino, M. Computational model of damage-induced growth in soft biological tissues considering the mechanobiology of healing. *Biomech Model Mechanobiol*. 2021;20:1297-1315. <https://doi.org/10.1007/s10237-021-01445-5>

- 36 Marino M. Molecular and intermolecular effects in collagen fibril mechanics: a multiscale analytical model compared with atomistic and experimental studies. *Biomech Model Mechanobiol.* 2016;15(1):133–54. <https://doi.org/10.1007/s10237-015-0707-8>
- 37 Nolan DR, Gower AL, Destrade M, Ogden RW, McGarry JP. A robust anisotropic hyperelastic formulation for the modelling of soft tissue. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2014;39:48–60. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2014.06.016>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

- Морозов Артём Михайлович** кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0003-4213-5379, SPIN-код 6815-9332
Вклад в статью 30 % – обобщение трендов, подготовка выводов
- Сергеев Алексей Николаевич** доцент, заведующий кафедрой общей хирургии, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-9657-8063
Вклад в статью 30 % – постановка задач исследования
- Сунгурова Александра Владимировна** студентка 3 курса педиатрического факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-2406-6165
Вклад в статью 10 % – анализ данных литературы
- Морозов Данила Владимирович** студент 3 курса педиатрического факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-9093-6931
Вклад в статью 10 % – анализ данных литературы
- Беляк Мария Александровна** студентка 5 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0001-6125-7676, SPIN-код 5449-65802
Вклад в статью 10 % – анализ данных литературы
- Домрачева Анастасия Сергеевна** студентка 6 курса лечебного факультета, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия
ORCID 0000-0002-1114-9324
Вклад в статью 10 % – анализ данных литературы

Статья поступила 25.12.2022

Одобрена после рецензирования 16.01.2023

Принята в печать 25.01.2023

Received December, 25th 2022

Approved after reviewing January, 16th 2023

Accepted for publication January, 25th 2023

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ МНОГОКРАТНОГО ПРИЁМА ЭТАНОЛА

Г.В. Недугов

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Цель исследования – построение на базе кинетического уравнения элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции первого порядка математической модели кинетики многократного приёма этанола, а также её реализация в формате компьютерной программы. На основе указанного кинетического уравнения выполнено аналитическое математическое моделирование кинетики многократного перорального приёма этанола. В ходе моделирования разработан метод кинетического суммирования, позволяющий выполнить математическое описание динамики содержания этанола в организме в случае многократного приёма алкогольных напитков любых объёмов и крепости, разделённых промежутками времени любой продолжительности. Разработанный вычислительный алгоритм реализован в формате компьютерной программы «Alcohol Calculator V 3.0». Сделан вывод о целесообразности использования разработанной информационно-вычислительной технологии при судебно-медицинской оценке количественного содержания алкоголя в организме в юридически актуальный момент времени.

Ключевые слова: фармакокинетика этанола, многократный приём, математическое моделирование, компьютерная программа.

Для цитирования: Недугов Г.В. Математическое моделирование кинетики многократного приёма этанола. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(1):153–160. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.2>

MATHEMATICAL MODELING OF THE KINETICS OF MULTIPLE ETHANOL INTAKE

G.V. Nedugov

Samara State Medical University, Samara

Abstract. The aim of the study is to construct a mathematical model of the kinetics of multiple ethanol intake based on the kinetic equation of zero-order ethanol elimination with absorption and irrevocable first-order absorption deficiency, as well as its implementation in the format of a computer program. Analytical mathematical modeling of the kinetics of multiple oral administration of ethanol is performed on the basis of this kinetic equation. In the course of modeling, a kinetic summation method was developed that allows to perform a mathematical description of the dynamics of ethanol content in the body in the case of repeated intake of alcoholic beverages of any volume and strength, separated by time intervals of any duration. The developed computational algorithm is implemented in the format of the Alcohol Calculator V 3.0 computer program. The conclusion is made about the expediency of using the developed information and computing technology in the forensic assessment of the quantitative alcohol content in the body at a legally relevant time.

Key words: ethanol pharmacokinetics, multiple intake, mathematical modeling, computer program.

Cite as: Nedugov G.V. Mathematical modeling of the kinetics of multiple ethanol intake. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):153–160. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.2>



Введение

Экспертная оценка кинетики этанола является одной из важных проблем современной судебной медицины, актуальность которой определяется нормативно-правовыми особенностями многих стран [1–3]. В первую очередь, указанные особенности связаны с наличием допустимых пределов концентрации этанола в организме при вождении автомобиля. Кроме того, законодательствами ряда государств определён уровень содержания алкоголя в организме в момент совершения преступления рассматривается как обстоятельство, смягчающее наказание.

Изложенное вызывает необходимость установления экспертным путем количественного содержания алкоголя в организме обвиняемого в юридически актуальный момент времени. В настоящее время из числа пригодных для экспертной практики кинетических моделей наиболее физиологически обоснованной является модель элиминации нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции первого порядка:

$$C_t = \frac{m}{rM} \left(1 - e^{-k_a t} \right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right) - \beta t, \quad (1)$$

где C_t – концентрация этанола в крови в момент времени t , г/кг; m – масса принятого этанола, г; r – коэффициент распределения этанола; M – масса тела, кг; k_d – константа извлечения, ч⁻¹; k_a – константа абсорбции, ч⁻¹; β – почасовая скорость элиминации этанола, г/(кг·ч); t – время после приёма алкоголя, ч [4].

Вместе с тем, модель (1) предназначена для описания однократного перорального приёма алкоголя. Однако на практике приём алкоголя зачастую бывает не однократным, а представляет собой серию из нескольких эпизодов, разделённых промежутками времени различной продолжительности. Объёмы и крепость принятых алкогольных напитков также могут различаться. Это вызывает необходимость разработки кинетической модели многократного приёма этанола. В настоящее время в судебно-медицинской практике используются два основных метода решения этой проблемы.

Первый метод заключается в приближении многократного приёма алкоголя кинетикой его однократного приёма путем суммирования принятых доз. Последующие расчёты производятся с тем лишь отличием, что в качестве показателя

количества принятого этанола учитывается сумма его масс по каждому эпизоду приёма [5]. Данный метод обычно применяется в качестве приближения серии из нескольких приёмов спиртных напитков, разделённых друг от друга небольшими промежутками времени [5]. В рамках кинетической модели (1) изложенный подход для серии из n приёмов этанола описывается выражением

$$C_t = \frac{m_1 + m_2, \dots, m_n}{rM} \left(1 - e^{-k_a t} \right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right) - \beta t.$$

Второй метод заключается в расчёте уровней этанолемии в актуальный момент времени отдельно для каждого приёма алкоголя с последующим суммированием полученных концентраций [6]. Применительно к кинетической модели (1) названный метод описывается уравнениями

$$C_i = \frac{m_i}{rM} \left(1 - e^{-k_a t_i} \right) \left(1 - \frac{k_d}{k_a} \right) - \beta t_i,$$

$$C_{total} = \sum_{i=1}^n C_i.$$

Недостатки обоих методов аппроксимации многократного приёма этанола заключаются в их несоответствии физиологической кинетике. Так, метод суммирования доз не учитывает наличия временных промежутков между эпизодами приёма этанола и возможности изменений констант абсорбции и извлечения после каждого приёма в связи с повышением концентрации этанола в крови и изменениями степени наполнения желудка. Очевидно, что метод суммирования доз будет соответствовать реальной кинетике этанола только при равенстве нулю промежутков времени между эпизодами приёма алкоголя или хотя бы их небольшой продолжительности, не превышающей длительность фазы абсорбции предшествующего приёма этанола.

Метод суммирования концентраций, напротив, полностью соответствует реальной кинетике только при условии повторного приёма этанола спустя длительный промежуток времени, в течение которого элиминация принятой ранее дозы алкоголя успевает завершиться его полным выведением из организма. При укорочении этого временного промежутка оценки этанолемии соответствуют физиологическим только в фазу абсорбции этанола.

В этой связи для многократного приёма алкоголя необходимо построение адекватной матема-

тической модели, учитывающей кинетические особенности данного феномена. В частности, необходимым является учёт следующих параметров:

- количеств этанола, принятых в рамках каждого эпизода из серии приёмов;
- промежутков времени между каждым предыдущим и последующим приёмами алкоголя;
- фракций этанола предыдущих приёмов, удаляемых в результате его пресистемного метаболизма;
- количеств этанола предшествующих приёмов, попавших в системный кровоток ко времени следующих эпизодов приёма;
- уровней этанолемии на момент каждого последующего приёма алкоголя;
- количеств этанола предыдущих приёмов, удалённых из организма в результате его метаболизма и выведения в неизмененном виде ко времени каждого последующего приёма алкоголя;
- возможных изменений значений констант абсорбции и извлечения после каждого последующего приёма алкоголя.

Располагая информацией об указанных параметрах возможно описание кинетики многократного приёма этанола, которое будет максимально соответствовать физиологической. Построить такую математическую модель можно на основе кинетического уравнения (1) элиминации нулевого порядка с абсорбцией и её безвозвратным дефицитом первого порядка. При этом процедура математического моделирования, помимо построения кинетической модели, должна также включать в себя разработку реализующего её вычислительного алгоритма и компьютерной программы.

Изложенное определило цель исследования – построение на базе кинетического уравнения элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции первого порядка математической модели кинетики многократного приёма этанола, а также её реализация в формате компьютерной программы.

Материал и методы исследования

Методологический дизайн исследования представляет собой аналитическое математическое моделирование кинетики многократного перорального приёма этанола на основе модели элиминации нулевого порядка с абсорбцией и её дефицитом первого порядка.

Код программы для электронно-вычислительной машины составляли на языке программирования C# с использованием бесплатно распространяемой версии приложения Microsoft Visual Studio (<https://visualstudio.microsoft.com/ru/downloads>).

Результаты исследования

Рассмотрим вначале наиболее короткую серию из двух приёмов алкоголя. До момента повторного употребления алкоголя его кинетика соответствует модели (1) однократного приёма, в рамках которой количество удаленного в результате пресистемного метаболизма этанола на момент его повторного приёма определяется уравнением

$$E_1 = m_1 \frac{k_{d1}}{k_{a1}} (1 - e^{-k_{a1}t_1}), \quad (2)$$

где E_1 – фракция этанола первого приёма, удаляемая в результате его пресистемного метаболизма до момента повторного приёма, г; m_1 – количество этанола первого приёма, г; t_1 – промежуток времени между первым и повторным приёмами алкоголя, ч; k_{d1} , k_{a1} – константы извлечения и абсорбции для промежутка времени t_1 , ч⁻¹.

Тогда количество этанола, попавшего в системный кровоток за время t_1 , равно

$$A_1 = m_1 (1 - e^{-k_{a1}t_1}) - E_1, \quad (3)$$

где A_1 – количество этанола первого приёма, попавшего в системный кровоток ко времени повторного приёма алкоголя, г.

Количество этанола, подлежащего элиминации ко времени повторного приёма алкоголя, определяется произведением

$$b_1 = \beta \cdot r \cdot M \cdot t_1,$$

где b_1 – количество абсорбированного этанола первого приёма, которое при условии его наличия может быть удалено из организма при заданной скорости элиминации ко времени повторного приёма алкоголя, г.

Очевидно, что реальное количество этанола первого приёма, подвергнувшегося элиминации в течение промежутка времени t_1 , определяется правилом:

$$\begin{cases} B_1 = b_1, & \text{если } A_1 \geq b_1 \\ B_1 = A_1, & \text{если } A_1 < b_1 \end{cases}, \quad (4)$$

где B_1 – количество этанола, подвергнувшегося элиминации в промежуток времени t_1 , г.

Отсюда содержание этанола в крови ко времени повторного приёма можно вычислить через разность количеств абсорбированного и элиминированного алкоголя:

$$C_1 = \frac{A_1 - B_1}{rM},$$

где C_1 – концентрация этанола в крови ко времени повторного приёма алкоголя, г/кг.

После повторного употребления алкоголя его кинетика отклоняется от модели (1) однократного приёма в связи с наличием в гастроинтестинальном тракте остаточных количеств алкоголя, не подвергшихся абсорбции и пресистемному метаболизму. Вновь принятый алкоголь добавляется к остаточному его объёму, в связи с чем количество этанола, удаляемого путем пресистемного метаболизма после его повторного приёма, следует определить как

$$E_2 = (m_1 + m_2 - E_1) \frac{k_{d2}}{k_{a2}} (1 - e^{-k_{a2}t_2}),$$

где t_2 – время после повторного приёма алкоголя, ч; E_2 – фракция этанола первого и повторного приёмов, удаляемая за период времени t_2 , г; m_2 – количество этанола повторного приёма, г; k_{d2} , k_{a2} – константы извлечения и абсорбции для промежутка времени t_2 , ч⁻¹.

Аналогичным образом модифицируется и уравнение абсорбции:

$$A_2 = (m_1 + m_2 - A_1 - E_1)(1 - e^{-k_{a2}t_2}) - E_2,$$

где A_2 – количество этанола первого и повторного приёмов, попавшего в системный кровоток после повторного приёма алкоголя к моменту времени t_2 , г.

Количество этанола, которое может быть элиминировано после повторного приёма алкоголя, определяется произведением

$$b_2 = \beta \cdot r \cdot M \cdot t_2,$$

где b_2 – количество этанола, которое при условии его наличия и заданной скорости элиминации может быть удалено из организма в течение промежутка времени t_2 , г.

Аналогично реальное количество этанола, подвергшегося элиминации в течение промежутка времени t_2 , определяется правилом:

$$\begin{cases} B_2 = b_2, \text{ если } (A_1 + A_2) \geq (B_1 + B_2) \\ B_2 = A_1 + A_2 - B_1, \text{ если } (A_1 + A_2) < (B_1 + B_2) \end{cases},$$

где B_2 – количество этанола, подвергшегося элиминации в промежуток времени t_2 , г.

В итоге содержание этанола в крови после серии из двух приёмов алкоголя в рамках кинетики элиминации нулевого порядка с абсорбцией и её безвозвратным дефицитом первого порядка описывается уравнением

$$C_2 = \frac{A_1 + A_2 - B_1 - B_2}{rM},$$

где C_2 – концентрация этанола в крови в момент времени t_2 , г/кг.

Предложенный метод моделирования кинетики повторного приёма алкоголя, который можно условно назвать методом кинетического суммирования, в наибольшей степени соответствует физиологической фармакокинетики, в т.ч. предусматривая и возможность изменения констант абсорбции и извлечения по мере приёма алкоголя.

Пример 1

Мужчина весом 100 кг принял внутрь сначала 200 мл, а затем, спустя 1 ч после первого приёма, еще 300 мл водки крепостью 40°. Необходимо определить концентрацию этанола в крови субъекта через 5 ч после повторного приёма водки, приняв константы абсорбции и извлечения постоянными и равными 2 ч⁻¹ и 0,3 ч⁻¹ соответственно, а значения фактора редукции и почасовой скорости элиминации этанола – 0,7 и 0,15 г/(кг·ч) соответственно.

По условию задачи имеет место серия из двух приёмов алкоголя, разделённых промежутком времени t_1 длиной 1 ч. Для её решения сначала необходимо рассчитать количество этанола для каждого эпизода его приёма:

$$m_1 = 200 \text{ мл} \cdot 0,4 \cdot 0,789 \text{ г/мл} = 63,12 \text{ г},$$

$$m_2 = 300 \text{ мл} \cdot 0,4 \cdot 0,789 \text{ г/мл} = 94,68 \text{ г}.$$

Далее для промежутка t_1 следует вычислить количество этанола, удаляемого в результате его пресистемного метаболизма, попавшего в системный кровоток, а также подвергшегося элиминации:

$$E_1 = 63,12 \cdot \frac{0,3}{2} \cdot (1 - e^{-2 \cdot 1}) = 8,187 \text{ г},$$

$$A_1 = 63,12 \cdot (1 - e^{-2 \cdot 1}) - 8,187 = 46,391 \text{ г},$$

$$B_1 = b_1 = 0,15 \cdot 0,7 \cdot 100 \cdot 1 = 10,5 \text{ г}.$$

Отсюда концентрация этанола в крови ко времени повторного приёма равна:

$$C_1 = \frac{46,391 - 10,5}{0,7 \cdot 100} = 0,51 \text{ г/кг.}$$

Промежуток времени t_2 от повторного приёма водки до актуального момента, на который требуется определить содержание этанола в крови, равен 5 ч. Для данного промежутка аналогичные кинетические параметры имеют следующие значения:

$$E_2 = (63,12 + 94,68 - 8,187 - 46,391) \cdot \frac{0,3}{2} \cdot (1 - e^{-2,5}) = 15,483 \text{ г,}$$

$$A_2 = (63,12 + 94,68 - 8,187 - 46,391) \cdot (1 - e^{-2,5}) - 15,483 = 87,735 \text{ г,}$$

$$B_2 = b_2 = 0,15 \cdot 0,7 \cdot 100 \cdot 5 = 52,5 \text{ г.}$$

Таким образом, спустя 5 ч после повторного приёма водки этанолемию при заданных значениях ключевых кинетических параметров составит

$$C_2 = \frac{46,391 + 87,735 - 10,5 - 52,5}{0,7 \cdot 100} = 1,02 \text{ г/кг.}$$

В рассматриваемом примере для обоих отрезков времени t_1 и t_2 количество этанола, подвергнувшегося элиминации, соответствует потенциально возможному для заданной её почасовой скорости, т.е. выполняются равенства

$$B_1 = b_1 \text{ и } B_2 = b_2.$$

Однако данные условия нарушаются, если первая принятая доза этанола будет меньше 45,27, а повторная – меньше 34,85 г этанола.

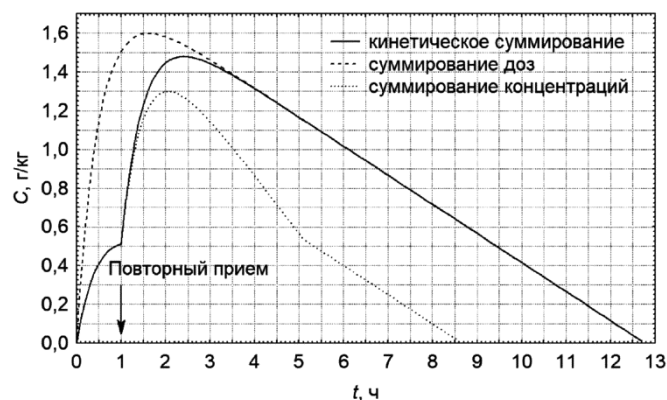


Рисунок 1. Содержание этанола в крови при повторном употреблении 300 мл водки крепостью 40° спустя 1 ч после первичного приёма 200 мл в соответствии с различными кинетическими моделями многократного приёма алкоголя

Figure 1. The ethanol content in the blood during repeated consumption of 300 ml of vodka with a strength of 40 ° 1 hour after the initial intake of 200 ml in accordance with various kinetic models of repeated alcohol intake

Пользуясь изложенным вычислительным алгоритмом, можно описать динамику содержания этанола в крови для данных из рассматриваемого примера за весь период нахождения алкоголя в организме (рис. 1). Следует отметить, что в предложенной кинетической модели повторного приёма алкоголя весьма важную роль играет промежуток времени между эпизодами приёма (рис. 2).

Изложенный метод кинетического суммирования можно обобщить на любое количество эпизодов приёма алкоголя, разделённых временными промежутками $t_1, t_2, \dots, t_{n-1}$, где n – число приёмов. При этом последний промежуток t_n представляет собой отрезок времени после последнего приёма алкоголя до актуального момента времени, на который требуется определить количество этанола в крови.

Вычислительный алгоритм метода кинетического суммирования имеет итерационный характер и состоит из n итераций, число которых равно числу приёмов алкоголя. На каждой итерации для соответствующего временного промежутка вычисляются количества абсорбированного этанола, а также удаляемого путём пресистемного метаболизма.

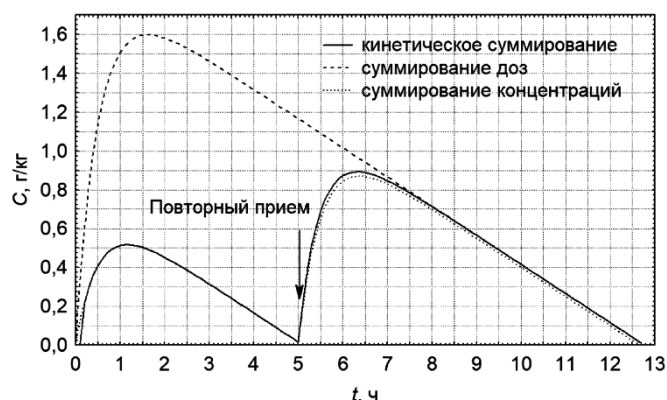


Рисунок 2. Содержание этанола в крови при повторном употреблении 300 мл водки крепостью 40° спустя 5 ч после первичного приёма 200 мл в соответствии с различными кинетическими моделями многократного приёма алкоголя

Figure 2. The ethanol content in the blood during repeated consumption of 300 ml of vodka with a strength of 40 ° 5 hour after the initial intake of 200 ml in accordance with various kinetic models of repeated alcohol intake

При этом для первого приёма алкоголя указанные кинетические параметры оцениваются по формулам (2)–(4), а для каждого последующего – согласно выражениям

$$E_k = \left(\sum_{i=1}^k m_i - \sum_{i=1}^{k-1} E_i - \sum_{i=1}^{k-1} A_i \right) \frac{k_{d_k}}{k_{a_k}} (1 - e^{-k_{a_k} t_k}), \quad (5)$$

$$A_k = \left(\sum_{i=1}^k m_i - \sum_{i=1}^{k-1} E_i - \sum_{i=1}^{k-1} A_i \right) (1 - e^{-k_{a_k} t_k}) - E_k, \quad (6)$$

где $k = 2, \dots, n$ – номер итерации.

Также на каждой итерации определяется количество этанола, которое может быть выведено из крови при заданной почасовой скорости элиминации:

$$b_i = \beta \cdot r \cdot M \cdot t_i.$$

Полученное значение b_i затем используется для оценки реального количества этанола, подвергнувшегося элиминации в течение промежутка времени t_i . Для первого приёма алкоголя указанный кинетический параметр вычисляется согласно (4), а для каждого последующего – согласно правилу:

$$\begin{cases} B_k = b_k, & \text{если } \sum_{i=1}^k A_i \geq \sum_{i=1}^k B_i \\ B_k = \sum_{i=1}^k A_i - \sum_{i=1}^{k-1} B_i, & \text{если } \sum_{i=1}^k A_i < \sum_{i=1}^k B_i \end{cases}. \quad (7)$$

Тогда содержание этанола в актуальный момент времени равно

$$C_n = \frac{1}{rM} \left(\sum_{i=1}^n A_i - \sum_{i=1}^n B_i \right).$$

Пример 2

Имеет место серия из 10 приёмов по 100 мл водки, разделённых равными промежутками времени, для мужчины весом 100 кг при тех же параметрах абсорбции, распределения и элиминации. Установить уровень этанолемии после последнего приёма алкоголя при равенстве промежутков между его приёмами 6, 30 и 60 минут. Отрезок времени после последнего приёма принять равным промежуточным.

Масса этанола для каждого эпизода его приёма составляет

$$m_i = 100 \text{ мл} \cdot 0,4 \cdot 0,789 \text{ г/мл} = 31,56 \text{ г}.$$

Условие задачи подразумевает выполнение 10 итераций для каждого значения промежутков времени между приёмами алкоголя. Для первой итерации вычисления производятся по формулам

(2)–(4), а для остальных – по формулам (5)–(7). Результаты всех итерационных вычислений табулированы (табл. 1). Также приведена геометрия динамики содержания этанола в крови во всех трёх сериях приёма водки (рис. 3).

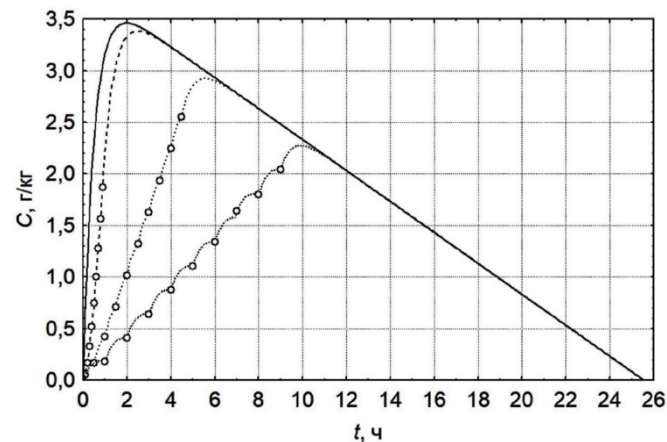


Рисунок 3. Динамика содержания этанола в крови в трёх сериях из 10 приёмов по 100 мл водки, разделённых промежутками времени в 6 (штриховая линия), 30 (крупный пунктир) и 60 (мелкий пунктир) минут. Для сравнения приведена динамика этанолемии при однократном приёме 1000 мл водки (сплошная линия)

Figure 3. The dynamics of the blood ethanol concentration in three series of 10 doses of 100 ml of vodka, separated by time intervals of 6 (dashed line), 30 (large dotted line) and 60 (small dotted line) minutes. For comparison, the dynamics of the blood ethanol concentration with a single intake of 1000 ml of vodka (solid line) is given

Для автоматизации расчётов комплекс изложенных вычислительных процедур был реализован на языке C# в виде приложения «Alcohol Calculator V 3.0» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022684384). Приложение актуально для серии до 10 эпизодов приёма различных алкогольных напитков, разделённых любыми промежутками времени.

Обсуждение результатов исследования

В рамках проведенного исследования в качестве наиболее адекватного способа математического описания кинетики многократного приёма этанола предложен метод кинетического суммирования, реализованный на основе модели элиминации нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции первого порядка. До этого в экспертной практике аппроксимация многократного приёма осуществлялась методами суммирования доз и концентраций [5, 6].

Таблица 1. Результаты расчётов для данных из примера 2
Table 1. Calculation results for the data from Example 2

i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
m_i , г	31,56	31,56	31,56	31,56	31,56	31,56	31,56	31,56	31,56	31,56
Серия № 1										
t_i , ч	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
E_i , г	0,86	1,56	2,14	2,61	2,99	3,31	3,57	3,78	3,95	4,09
A_i , г	4,86	8,84	12,10	14,77	16,96	18,75	20,21	21,41	22,39	23,20
B_i , г	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05
C_i , г/кг	0,05	0,17	0,32	0,52	0,75	1,00	1,27	1,56	1,87	2,19
Серия № 2										
t_i , ч	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
E_i , г	2,99	4,09	4,50	4,65	4,70	4,72	4,73	4,73	4,73	4,73
A_i , г	16,96	23,20	25,49	26,33	26,65	26,76	26,80	26,82	26,82	26,82
B_i , г	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25
C_i , г/кг	0,17	0,42	0,71	1,01	1,32	1,63	1,93	2,24	2,55	2,86
Серия № 3										
t_i , ч	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
E_i , г	4,09	4,65	4,72	4,73	4,73	4,73	4,73	4,73	4,73	4,73
A_i , г	23,20	26,33	26,76	26,82	26,82	26,83	26,83	26,83	26,83	26,83
B_i , г	10,50	10,50	10,50	10,50	10,50	10,50	10,50	10,50	10,50	10,50
C_i , г/кг	0,18	0,41	0,64	0,87	1,11	1,34	1,57	1,81	2,04	2,27

Оба указанных метода характеризуются выраженными отклонениями от реальной кинетики многократного приёма этанола. Особенно значительные погрешности присущи методу суммирования концентраций, который полностью соответствует физиологической кинетике только при условии следующего приёма этанола после завершения выведения из организма предыдущей дозы (см. рис. 1, 2).

Более распространённый в экспертной практике метод суммирования доз также обладает рядом существенных недостатков, продемонстрированных в рассмотренных примерах. Так, анализ кривых этанолемии наглядно показывает, что аппроксимация многократного приёма этанола путём суммирования доз допустима только при небольших промежутках времени между эпизодами употребления алкогольных напитков, не превышающих 10 минут. В противном случае результаты определения количественного содержания этанола в организме будут ошибочными для первых часов после окончания его приёма (см. рис. 1, 3).

Продолжительность периода указанных отклонений пропорциональна длительности промежутков времени между приёмами алкоголя. Так, в примере 2 продолжительность отклонения динамики этанолемии от реальной в случае её приближения однократным употреблением суммар-

ной дозы водки при длительности временных промежутков между эпизодами приёма величиной 6 минут составляет 2,5 ч, а 30 минут – уже 6 ч. При увеличении указанных промежутков времени до 60 минут продолжительность отклонения аппроксимирующей кривой достигает 10 ч (см. рис. 3). Кроме продолжительности промежутков времени между эпизодами употребления алкоголя на степень расхождения кривых этанолемии при одно- и многократном его приёмах оказывает влияние величина принятых доз. Данный фактор, наоборот, характеризуется обратно пропорциональным влиянием, особенно заметным при его сочетании с большой длиной отрезков времени между эпизодами приёма алкоголя. Указанный эффект, в частности, становится заметен на графике абсорбции этанола в третьей серии десятикратного приёма (см. рис. 3).

Разработанный метод кинетического суммирования лишен недостатков обеих перечисленных аппроксимаций многократного приёма, позволяя, кроме того, учитывать возможность изменений ключевых кинетических параметров по мере употребления алкоголя. Метод кинетического суммирования потенциально может быть применён к любой кинетической модели. В рамках настоящего исследования данный метод основывался на наиболее физиологической из используемых в

судебной медицине модели элиминации этанола нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции первого порядка.

Относительным ограничением разработанной кинетической модели является затруднительность определения погрешностей её результатов по величине ошибок исходных показателей, как это принято делать в случаях однократного приёма алкоголя [4, 7]. Это объясняется большим количеством исходных переменных в модели и связанными с этим техническими сложностями, а также вариабельностью вычислительного алгоритма. В этой связи возможные погрешности модели целесообразно оценивать путём использования в расчётах предельных значений наиболее важных исходных кинетических параметров: константы извлечения и скорости элиминации этанола, в качестве которых следует принимать 0,2 и 0,6 ч⁻¹ и 0,1 и 0,2 г/(кг·ч).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The author declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Литература/References

- 1 Jones AW. Impact of Trauma, Massive Blood Loss and Administration of Resuscitation Fluids on a Person's Blood-Alcohol Concentration and Rate of Ethanol Metabolism. *Acad Forensic Pathol.* 2016;6(1):77–88. <https://doi.org/10.23907/2016.007>
- 2 Himemiya-Hakucho A, Fujimiya T. Pharmacokinetic analyses using absorption kinetics in low-alcohol dose cases of drunken driving. *Leg Med (Tokyo).* 2017;26:98–101. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2017.05.002>
- 3 Reiter GS, Boeckle M, Reiter C, Seltenhammer MH. The impact of total body water on breath alcohol calculations. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17-18):535–541. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01663-4>
- 4 Недуглов Г.В. Математическое моделирование кинетики однократного приёма этанола. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(6):148–156. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.ICTM.1> [Nedugov GV. Mathematical modeling of the kinetics of a single intake of ethanol. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(6):148–156. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.ICTM.1> (In Russ)].
- 5 Недуглов Г.В., Недуглов В.Г. Математическое моделирование кинетики повторного приёма этанола. *Вестник судебной медицины.* 2020;9(2):10–16. [Nedugov G.V., Nedugov V.G. Mathematical modeling of the kinetics of repeated ethanol intake. *Bulletin of Forensic Medicine.* 2020;9(2):10–16. (In Russ)].
- 6 Posey D, Mozayani A. The estimation of blood alcohol concentration: Widmark revisited. *Forensic Sci Med Pathol.* 2007;3(1):33–39. <https://doi.org/10.1385/FSMP:3:1:33>
- 7 Searle J. Alcohol calculations and their uncertainty. *Med Sci Law.* 2015;55(1):58–64. <https://doi.org/10.1177/0025802414524385>

Авторская справка

**Недуглов Герман
Владимирович**

доктор медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
e-mail: nedugovh@mail.ru
ORCID 0000-0002-7380-3766
Вклад в статью 100 % – разработка концепции, проведение исследования и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией

Заключение

На базе кинетического уравнения элиминации нулевого порядка с абсорбцией и безвозвратным дефицитом абсорбции первого порядка разработана математическая модель кинетики многократного приёма алкогольных напитков любых объёмов и крепости, разделённых промежутками времени любой продолжительности.

Комплекс разработанных вычислительных процедур реализован в формате компьютерной программы «Alcohol Calculator V 3.0», которую рекомендуется использовать при судебно-медицинской оценке количественного содержания алкоголя в организме в юридически актуальный момент времени.

Статья поступила 11.01.2023

Одобрена после рецензирования 14.02.2023

Принята в печать 20.02.2023

Received January, 11th 2023

Approved after reviewing February, 16th 2023

Accepted for publication February, 20th 2023

ПРИМЕНЕНИЕ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОМ ПОДХОДЕ К НАКОСТНОМУ ОСТЕОСИНТЕЗУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.С. Панкратов, Ю.В. Ларцев, А.А. Рубцов, Д.А. Огурцов, Ю.Д. Ким, А.В. Шмельков, Н.А. Князев

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Резюме. Появление технологии обработки изображений и трёхмерной печати открывает множество возможностей для применения в травматологии и ортопедии с учётом особенностей пациента. Современные способы медицинской визуализации с высоким разрешением могут обрабатывать данные для создания трёхмерных изображений, которые необходимы для печати физических объектов. В свою очередь, трёхмерные принтеры способны создать модель любой сложности формы и геометрии. В статье выполнен обзор литературы, посвящённой трёхмерному цифровому моделированию анатомических структур пациентов для формовки по ним металлофиксаторов для накостного остеосинтеза. Поиск данных осуществлялся по базам Scopus, Web of Science, Pubmed, РИНЦ за период 2012–2022 гг. Подтверждена эффективность трёхмерной печати для предоперационного моделирования накостных пластин: последняя идеально соответствует уникальной анатомии пациента, поскольку шаблон для неё построен по материалам компьютерной томографии. Индивидуальные шаблоны могут быть полезны и удобны для хирурга, когда геометрия костей пациентов выходит за рамки стандартных, и когда ожидаются улучшенные результаты операции из-за лучшего соответствия имплантатов анатомическим потребностям пациентов.

Ключевые слова: 3D-печать, индивидуальные имплантаты, обработка изображений, пациент-специфический инструментарий, персонализированная ортопедия, остеосинтез, блокирующая компрессионная пластина, фиксация моста, малоинвазивный остеосинтез с применением накостной пластины, открытая репозиция и внутренняя фиксация.

Для цитирования: Панкратов А.С., Ларцев Ю.В., Рубцов А.А., Огурцов Д.А., Ким Ю.Д., Шмельков А.В., Князев Н.А. Применение 3D-моделирования в персонализированном подходе к накостному остеосинтезу (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(1):161–172. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.3>

APPLICATION OF 3D MODELING IN A PERSONALIZED APPROACH TO BONE OSTEOSYNTHESIS (A LITERATURE REVIEW)

A.S. Pankratov, Yu.V. Lartsev, A.A. Rubtsov, D.A. Ogurtsov, Yu.D. Kim, A.V. Shmel'kov, N.A. Knyazev

Samara State Medical University, Samara

Abstract. Three-dimensional printing opens up many opportunities for use in traumatology and orthopedics, because it takes into account personal characteristics of the patients. Modern methods of high-resolution medical imaging can process data to create three-dimensional images for printing physical objects. Today, three-dimensional printers are able to create a model of any complexity of shape and geometry. The article provides a review of the literature about three-dimensional digital modeling in shaping implants for osteosynthesis. Data search was carried out on the Scopus, Web of Science, Pubmed, RSCI databases for the period 2012–2022. The effectiveness of three-dimensional printing for preoperative modeling of bone plates has been confirmed: implants perfectly corresponds with the unique anatomy of the patient, since the template for it is based on the materials of computed tomography. Individual templates can be useful when the geometry of patients' bones goes beyond the standard, and when improved results of surgery are expected due to better matching of implants to the anatomical needs of patients.

Key words: 3D printing, custom implants, image processing, patient-specific instrument, patient-specific orthopedics, osteosynthesis, LCP, bridge fixation, MIPO, ORIF.

Cite as: Pankratov A.S., Lartsev Yu.V., Rubtsov A.A., Ogurtsov D.A., Kim Yu.D., Shmel'kov A.V., Knyazev N.A. Application of 3D modeling in a personalized approach to bone osteosynthesis (A literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2023;13(1):161–172. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.ICTM.3>



Травматология и ортопедия – раздел хирургии, который тесно связан с биомедицинской инженерией, применяемой при лечении от переломов до коррекции деформаций костей [1–3]. В этом взаимодействии помогают современные технологии медицинской визуализации, позволяющие провести детальный анализ опорно-двигательной системы человека [4]. Благодаря достижениям медицинской визуализации и компьютерного программирования виртуальные модели анатомических структур пациентов могут быть использованы для индивидуального планирования оперативных вмешательств на основе 3D-печати у конкретного пациента [5, 6].

3D-печать – это тип производственного процесса, при котором такие материалы, как пластик или металл, наносятся слоями для создания 3D-объекта из цифровой модели. Этот процесс отличается от традиционных методов производства тем, что он является аддитивным, а не вычитающим процессом, как, например, процесс создания скульптур [7, 8]. Гибкость технологии при изготовлении объектов на 3D-принтерах способствовала увеличению объема источников литературы за последнее десятилетие, посвященных использованию трёхмерной печати в хирургической практике, от предоперационного планирования до выбора дизайна импланта [9–14].

Но ещё пять лет назад не уделялось особого внимания применению этой технологии именно при работе с на костными пластинами для остеосинтеза ни в научных исследованиях, ни в коммерческой области. Это связано с несколькими факторами.

Во-первых, временной аспект – предполагается, что промежуток времени, предшествующий остеосинтезу, слишком короткий для проектирования и изготовления индивидуальных пластин или шаблонов моделирования на костных пластинах перед операцией [15–17]. Однако, учитывая развитие методов производства и программного обеспечения, временные требования сокращаются. Кроме того, во многих случаях операция должна быть отложена на 7–10 дней из-за повреждения мягких тканей [18–20].

Во-вторых, каковы выгоды пропорционально затратам и усилиям, включая, например, использование компьютерной томографии и 3D-принтера? В литературе сходятся во мнении, что более целе-

сообразным является не рутинное использование технологии, а применение в сложных случаях на костного остеосинтеза. Вот лишь несколько примеров, когда изготовление пластин индивидуально для пациента может принести пользу: при околоуставных переломах, в случаях, когда изменение формы обычных пластин для точного соответствия форме кости затруднено или требует много времени [21, 22]; при переломах, близких по локализации к ранее приобретенным деформациям, которые затрудняют позиционирование пластин [23]; в зонах остеопороза могут быть полезны специально разработанные пластины с определённым расположением и углом установки винтов [24, 25]; при выполнении минимально инвазивных операций [26, 27].

В-третьих, в последнее время выявляются недостатки и ограничения коммерческих прекопированных специализированных пластин [28, 29]. Иногда хирург может использовать репозицию на пластине, когда один костный фрагмент фиксируется к пластине, а остальные фрагменты выстраиваются относительно первого и пластины на нём [30]. В этом случае пластина либо точно контурируется по кости, либо используются предизогнутая [31, 32]. Однако геометрия импланта задаётся производителем и соответствует только типичной анатомии и не является специфичной для конкретного пациента. В литературе последних лет появляются научные работы по проксимальному отделу плечевой и дистальному отделу бедренной костей, которые демонстрируют, что прекопированные пластины не соответствуют анатомии отдельных пациентов в сагиттальной проекции [33]. В этом случае репозиция на пластине приведет к деформации. В проксимальном отделе плечевой кости отмечается латерализация и вальгусная деформация диафиза при использовании специализированных пластин, а в дистальном отделе бедренной кости – медиализация дистального сегмента [34].

Целью работы было оценить результаты, потенциальные преимущества и недостатки использования 3D-технологий для персонализированного подхода к на костному остеосинтезу.

Поиск данных осуществлялся по базам Scopus, Web of Science, Pubmed, ПИНЦ за период 2012–2022 гг. по ключевым словам: 3D printing; custom implants; image processing; patient-specific

instrument; patient-specific orthopedics. остеосинтез, LCP, мостовидная фиксация, MIPO, ORIF.

Перелом акромиального отростка лопатки

Переломы акромиального отростка лопатки встречаются редко: переломы лопатки составляют 1 % всех переломов, и из них только 8–10 % приходятся на акромион [35].

Обычно такой перелом является последствием высокоэнергетической травмы, сочетается с переломом гленоида, шейки и тела лопатки [36]. Оперативное лечение, например, накостный остеосинтез, показано при нарушении консолидации перелома, смещении отломков или при наличии сопутствующих повреждений плечевого пояса [37]. Доказана высокая вариабельность анатомической формы акромиона у разных индивидуумов [38]. При этом также не существует предизогнутых пластин для акромиона.

Belien H. с соавторами разработали персонализированный подход к остеосинтезу, основанный на использовании предизогнутой пластины, изначально изготовленной для дистального конца ключицы [39]. В начале, 3D-модель акромиона создавалась по данным КТ. 3.5-mm LCP пластина до операции моделировалась по форме 3D-модели как по шаблону и далее использовалась для остеосинтеза. Первые исследования выполнялись на кадаверном материале, где выявлена более состоятельная фиксация в сравнении с фиксацией канюлированными винтами и провололочным серкляжем [40]. Затем методика применялась у трёх пациентов с ложным суставом и у двух с переломом акромиального отростка лопатки.

Исследование показало, что метод дает хорошие результаты при лечении переломов акромиального отростка лопатки с давностью травмы не более трёх недель. Результаты лечения ложных суставов были более вариабельными. По мнению авторов, методика обладает преимуществом, так как другие способы фиксации акромиона иногда не обеспечивают стабильной фиксации. Например, при истончении стенки отростка, при котором введение канюлированного винта невозможно.

В этой ситуации можно использовать пластину для остеосинтеза. Но, как и накостный остеосинтез других сегментов конечностей, пластина может вызывать раздражение мягких тканей. Другой недостаток, по мнению авторов, – более вы-

сокая стоимость метода в сравнении со стандартным накостным остеосинтезом: стоимость возросла с 540 евро до 900. Разница не в пользу методики сохраняется даже при учёте использования собственного 3D-принтера. Подчеркивается, что необходимы дальнейшие исследования для получения точной оценки всех затрат, а не только затрат на расходные материалы.

Далее отмечается, что 3D-печать – медленный процесс, и толщина одного слоя модели составляет 0,15 мм, что не всегда достаточно. Кроме того, трёхмерная модель не может быть стерилизована, а значит, не применяется интраоперационно.

Всё же, в исследовании не требовался высокий уровень детализации, и предварительное моделирование пластины для остеосинтеза можно было выполнить предоперационно; таким образом, стерилизовать требовалось только пластину.

Перелом ключицы

Стандартным способом оперативного лечения переломов диафиза ключицы является открытая репозиция и фиксация пластиной (ORIF). При многооскольчатых переломах возможно применение миниинвазивного накостного остеосинтеза (MIPO), при котором пластина заводится под мягкие ткани через два небольших разреза, а зона перелома не обнажается, дабы сохранить васкуляризацию костных отломков [41]. Однако подобрать правильную пластину для каждого перелома ключицы непросто из-за индивидуальных особенностей размера и формы костей. Визуально невозможно проверить, плотно ли пластина прилегает к кости, если последняя вводится через минидоступы. Это ведёт к невозможности адекватной винтовой фиксации для оптимальной стабильности [42].

Kim H. с соавторами описали новую методику с использованием 3D-модели ключицы в качестве предоперационного инструмента для минимальноинвазивного накостного остеосинтеза смещённых оскольчатых переломов диафиза ключицы [43].

Пациентам выполнялась компьютерная томография (КТ) обеих верхних конечностей.

Строились компьютерные трёхмерные модели обеих ключиц в реальном размере. Используя метод зеркального отображения, неповреждённую ключицу распечатывали на 3D-принтере, что-

бы получить подходящую копию повреждённой ключицы до травмы.

Авторы заключают, что напечатанную на 3D-принтере модель неповреждённой ключицы можно использовать в качестве шаблона для выбора анатомически подготовленной фиксирующей пластины, которая наилучшим образом соответствует повреждённой кости. Пластину можно установить через мини-инвазивные доступы, не обнажая зону перелома. Способ использовался у семи пациентов с оскольчатыми переломами ключиц, где достигнута консолидация без осложнений. Со слов авторов, метод позволяет хирургу выбрать правильное расположение и длину винтов, также помогает тренировать хирургическую операцию на 3D-модели перед реальной операцией. 3D-модели также могут быть использованы для обучения ординаторов и объяснения предстоящей операции пациентам.

Проксимальные переломы плечевой кости

Несмотря на то, что результаты стандартной техники накостного остеосинтеза при переломах проксимального отдела плечевой кости являются удовлетворительными, Wang Q. с соавторами обнаружили сложность в использовании специализированных пластин, таких как PHILOS, для индивидуального применения [44]. Даже если моделировать пластину по стандартным полимерным моделям плечевых костей Синбон (Synbone AG, Маланс, Швейцария) перед операцией, иногда необходимо скорректировать форму уже во время вмешательства, при этом увеличивается продолжительность операции, что особенно важно в случае пожилых пациентов.

Автор статьи заметил, что пожилые пациенты, у которых переломы, скорее всего, сочетаются с тяжёлым остеопорозом, имеют гораздо более короткую плечевую кость, чем стандартная кость Synbone. По мнению Wang Q., персонализированная 3D-печатная модель была бы полезна для моделирования подобранной пластины PHILOS перед операцией. Для подтверждения коллективом авторов выполнен ретроспективный анализ случаев пациентов, которым выполнялся остеосинтез плечевой кости при переломе проксимального отдела техникой MIPO длинными спиральными пластинами PHILOS в период с февраля 2012 по февраль 2015 года из базы данных травматологи-

ческого центра Шанхая. В группе сравнения 21 пациенту выполнено двустороннее КТ плечевых костей. Используя медицинское программное обеспечение для обработки 3D-изображений (Mimics 16.0, Materialise, Belgium), получено зеркальное изображение интактной плечевой кости. На 3D-принтере по этому изображению создан шаблон плечевой кости из с полимерного материала. Затем контур длинной PHILOS пластины был изменён в соответствии с формой шаблона, далее выполнялся малоинвазивный остеосинтез. В группе контроля для 25 пациентов моделирование пластины выполнялось по стандартным моделям костей от Synbone.

В результате, не было выявлено никаких существенных различий между двумя группами в отношении времени сращения переломов по шкалам Constant-Murley score и Mayo Elbow Performance Score (MEPS). Длительность оперативного вмешательства в группе сравнения было значительно короче, чем в контрольной (42,62 мин и 60,36 мин соответственно), интраоперационная кровопотеря тоже была меньше (105,19 мл против 120,80 мл).

Таким образом, основными результатом этого исследования было снижение продолжительности операции и кровопотери за счёт использования 3D-печатного шаблона для предварительной обработки пластин перед операцией. Этот результат согласуется с гипотезой авторов статьи и может быть объяснён тем фактом, что плечевые кости пожилых пациентов короче стандартной плечевой кости и требуют от хирургов коррекции пластин во время операции. Поскольку шаблон, напечатанный на 3D-принтере, представлял фактический размер кости, пластины, предварительно очерченные по ним, всегда были пригодны для фиксации переломов. При применении техники MIPO выявлена только разница в кровопотере между двумя группами – 15 мл.

Внутрисуставные переломы нижней трети плечевой кости

Дистальные переломы плечевой кости представляют собой сложные для лечения травмы, частота которых, по некоторым оценкам, составляет 5,7 на 100 000 человек в год у взрослых, 0,5–7 % всех переломов костей человека, из них 1/3 – внутрисуставные межмыщелковые [45]. И хотя ча-

стота не слишком велика, такие переломы представляют собой проблему из-за сложной анатомии области локтевого сустава. Остеосинтез двумя параллельными пластинами, по данным литературы, показывает лучшие результаты.

Так как суставная поверхность часто повреждается при межмышечковых переломах плечевой кости, точная репозиция и стабильная фиксация её необходимы для удовлетворительного функционального восстановления локтевого сустава, особенно при оскольчатых переломах типа C3 [46].

Shuang F. с соавторами использовали в основе дизайн исследования Wang Q. и тот же способ изготовления шаблонов для пластин [47]. Тринадцать пациентов с дистальными межмышечковыми переломами плечевой кости были отобраны для проведения операции с использованием обычных пластин (контрольная группа, 7 пациентов) и пластин, отмоделированных по шаблону перед операцией (группа сравнения, 6 пациентов).

Как описывается и в предыдущей статье, по результатам исследования, время операции было значительно короче в группе сравнения, чем в контрольной (70,6 мин против 92,3 мин). Время сращения перелома, соотношение отличных, хороших, удовлетворительных результатов функции локтевого сустава было одинаковым в обеих группах.

Автор от себя отмечает, что в контрольной группе в процессе накостного остеосинтеза было технически сложнее сопоставить отломки, выполнить репозицию, отсюда затраты времени увеличивались. Пластина часто не соответствовала форме кости, была необходимость несколько раз моделировать её или срезать. К тому же, сложнее было контролировать направление и длину винтов. Таких проблем не наблюдалось во второй группе. Компьютерная навигация также может помочь повысить хирургическую точность, но её применение ограничено сложностью операции и связанными с этим высокими затратами на оборудование. Напротив, технология 3D-печати удобна, практична и сравнительно более дешёвая. Отмечены и некоторые ограничения в использовании предизогнутых пластин для остеосинтеза. Главным образом, они требуют времени на подготовку и печать, поэтому применять в экстренной хирургии их сложнее. Кроме того, у пациентов с тяжёлыми оскольчатыми переломами современная технология не позволяет дифференцировать

мельчайшие фрагменты. Также технология 3D-печати, используемая в исследовании, основана на КТ-изображениях, на которых отсутствует информация о прилегающих мягких тканях и сосудисто-нервных пучках.

Переломы вертлужной впадины и таза

Переломы вертлужной впадины – одни из наиболее сложных в хирургическом лечении по причине сложной трёхмерной анатомии, морфологических различий у отдельных индивидуумов, ограниченного хирургического доступа к месту перелома [48].

Принцип лечения этих переломов заключается в достижении анатомической редукции, ORIF остаётся стандартом лечения подобных переломов [49]. Двухмерные рентгенограммы таза и, даже, трёхмерные реконструкции на КТ предоставляют только ограниченное представление о необходимой форме пластины для остеосинтеза. А из-за вариативности анатомии таза у людей и разнообразных типов перелома вертлужной впадины трудно создать универсальную пластину, подходящую каждому пациенту [50].

Maini L. провёл исследование, в котором использовалось 3D-моделирование для подготовки пластин [51]. Были включены пациенты с переломами вертлужной впадины со смещением более 3 мм. Десяти пациентам, включённым в группу сравнения, выполнена КТ тазобедренных суставов, созданы трёхмерные модели повреждённых тазовых костей. Методом 3D-печати создана полиамидная модель по данным КТ. На этой модели выполнена репозиция отломков, контурирована пластина, затем выполнен остеосинтез. В контрольной группе выполнялся классический остеосинтез с контурированием пластины по кости интраоперационно.

Интраоперационная кровопотеря в основной группе была меньше, чем в контрольной (620 мл против 720 мл), что не является значимой разницей. Она, прежде всего, связана с уменьшением времени вмешательства (120 мин в основной и 132 мин в контрольной). Примечательно, что время для моделирования пластины интраоперационно во второй группе составило, в среднем, 9 минут.

Ранее исследования продемонстрировали, что шанс посттравматического артроза минимален в случаях наличия смещения отломков менее

1 мм. И, если даже изменения в суставе возникают на фоне идеальной репозиции, прослеживается тенденция в их более позднем появлении и более медленной прогрессии [52].

Maini L. получил в результате анатомичную репозицию у четырёх пациентов в группе сравнения, и только у одного – в контрольной группе. Только два пациента основной группы имели плохую репозицию, и четыре пациента – в контрольной. Для такого сравнения пациентам была выполнена контрольная КТ в раннем послеоперационном периоде: максимальное расстояние между отломками составило 4,75 мм в основной и 7,60 мм в контрольной группе, что, по заключению автора, является статистически значимым доказательством эффективности предложенного предоперационного моделирования пластин при дополнительных затратах для изготовления 3D-модели около 15–20 долларов США.

Wu C. с соавторами [53] включил в исследование 28 человек с нестабильными переломами таза, которые были разделены на группу контроля, где 18 пациентам проведён накостный остеосинтез переднего или заднего полукольца с интраоперационным моделированием пластины, и группу сравнения, в которой 10 пациентам применена технология 3D-печати для создания моделей таза и формовки по ним стальных пластин для подкожного проведения. Дополнительно распечатан навигационный шаблон для проведения винта с целью фиксации крестцово-подвздошного сочленения.

В итоге, интраоперационное время и кровопотеря, лучевая нагрузка, длина разреза были меньшими в группе сравнения, при этом не было значимых отличий в сроках начала нагрузки на оперированную конечность, во времени сращения перелома. В отличие от Maini L., автор этой статьи не получил значительных преимуществ в качестве репозиции, однако для послеоперационного контроля использовалась не КТ, а рентгенография.

Перелом плато большеберцовой кости

В настоящее время результаты внутренней фиксации осложнённых переломов плато большеберцовой кости не всегда удовлетворительны и разнятся от статьи к статье [54–56]. Вне сомнений, в предоперационном планировании при таких травмах необходим правильный выбор импланта.

Однако не все имеющиеся на рынке специализированные мышечковые пластины соответствуют кости, возможны несовпадения конфигурации фиксатора и геометрии поверхности мышечков, что вызывает отклонение блокируемых винтов от заданного направления в кости [57].

Huajun H. поставил в своей работе цель – контролировать направление проведения винтов на пластине при остеосинтезе плато большеберцовой кости [58].

Для участия в исследовании отобраны 6 пациентов с переломами типа Schatzker V и VI. Выполнена КТ большеберцовой кости с переломом, сформирована 3D-модель отломков и выполнена их виртуальная репозиция в программе Mimics 14.0. Далее отобраны 180 пластин различных типов для переломов плато, при помощи 3D-сканера получены 3D-модели, таким образом создана своего рода библиотека моделей пластин.

Полученные модели кости и пластин последовательно совмещали с целью поиска фиксатора, максимально точно анатомически соответствующего поверхности кортикального слоя. Траектории винтов при этом должны давать возможность фиксировать основные фрагменты перелома без выхода за границу субхондральной кости. Как только такая пластина определена, отверстия в её модели заменяются на цилиндры с отверстием, равному диаметру спицы. Такая модель распечатывается и стерилизуется, затем используется интраоперационно, где через цилиндры проводятся спицы с правильным направлением для проведения по ним винтов на пластине.

В послеоперационном периоде сравнили длину, точку входа и направление винтов на пластине между виртуальным планом и реальным хирургическим результатом.

Исследование показало минимальные отклонения между запланированными параметрами винтов и итоговым расположением (длина не более 15 мм, точка входа не более 6 мм, отклонение не более 14 мм). Huajun H. связывает такие отклонения с неидеальной мануальной репозицией перелома и влиянием мягких тканей. В связи с этим автор отмечает ограниченность методики для сложных многооскольчатых переломов, где выполнить репозицию отломков в соответствии с предоперационным планом практически невозможно.

Перелом пяточной кости

Расширенный латеральный доступ был наиболее часто применяемым для накостного остеосинтеза пяточной кости при её внутрисуставных переломах. И хотя он обеспечивает хорошую визуализацию перелома, большой разрез ведет к осложнениям со стороны мягких тканей, таким как некроз кожного лоскута, инфекция послеоперационной раны [59]. В целях устранения проблемы были внедрены мини-инвазивные доступы – через синус тарана, латеральный подтаранный. Но и новые доступы имеют свои недостатки: невозможно использовать такие же большие пластины, как и при расширенных доступах [60]. Существуют литературные данные о фиксации переломов пяточной кости только винтами, всё же они не обеспечивают стабильность при многооскольчатых переломах. Используя пластины с миниинвазивным доступом, пяточная кость обнажается лишь частично, отсюда ещё одной сложностью является контурирование пластины по кости [61].

Chung KJ. в своей статье для решения вопроса предлагает использовать реальных размеров трёхмерную модель пяточной кости как пред- и интраоперационный инструмент МПО при её переломах [62]. Для этого, по аналогии с вышеуказанными работами, выполняется создание зеркальной модели здоровой пяточной кости по данным КТ, по которой моделируется пластина до операции, а затем вводится через малоинвазивный доступ без дополнительного изгибания. Автор демонстрирует методику на одном пациенте с получением отличных результатов.

Chung KJ. указывает: одним из недостатков 3D-технологий для предоперационного планирования всё ещё остаётся увеличение затрат времени перед операцией. Всё же, по современным рекомендациям необходимо отсрочить оперативное вмешательство от 3 до 5 дней для уменьшения отёка мягких тканей в области перелома; подобный подход даёт достаточно времени для предоперационного планирования.

Результаты и обсуждение

В приведённых выше исследованиях демонстрируется предоперационное моделирование пластин по 3D-шаблонам при переломах разных локализаций с последующим накостным остеосинтезом.

Основными воспроизводимыми результатами были уменьшение продолжительности операции и интраоперационной кровопотери [63–66]. Отмечается удобство использования метода – технически проще сопоставить отломки, выполнить репозицию на пластине, отсюда затраты времени уменьшаются. Пластина соответствовала форме кости, отсутствовала необходимость несколько раз моделировать её или срезать. К тому же проще контролировать направление и длину винтов, особенно во время репозиции при малоинвазивном остеосинтезе, когда отмоделировать пластину по зоне перелома невозможно [67, 68].

Только в одном исследовании выполнялась контрольная КТ в раннем послеоперационном периоде, где выявлена более анатомичная репозиция в случаях применения метода. В остальных же источниках литературы выполнялась контрольная рентгенография, и статистически значимых различий в качестве репозиции не найдено.

Недостатки технологии также были отмечены в литературе. Объём времени на производство 3D-шаблонов в большой мере влияет на экономическую эффективность использования модели и снижает её пользу в случаях, требующих срочного вмешательства [69]. Весь процесс от выполнения КТ и до стерилизации готового импланта может занимать до двух суток [70]. При этом уже появляется программное обеспечение для ускорения шагов обработки КТ, которое позволяет пользователям легко выполнять сегментацию и 3D-реконструкцию, рабочие станции радиологов теперь имеют возможность конвертировать файлы DICOM в файлы STL, сокращая время, необходимое для создания реальных моделей из виртуальных [71, 72]. Кроме того, увеличивая время предоперационной подготовки, мы уменьшаем длительность операции.

Masario A. в своей статье выявил, что в денежном выражении, например, 10 минут, сэкономленных в операционной, потенциально могут иметь ту же ценность, что и 1 час работы над дизайном объекта или его производством [73]. В статье стоимость рабочего времени интраоперационно оценивалась в 16 евро в минуту, а стоимость анатомической 3D-модели – в диапазоне от 200 до 250 евро. Использование модели, по оценкам автора, позволило сэкономить, в среднем, 25,2 минуты на процедуру, т.е. 403 евро; в этом случае сэкономленное время, вероятно, компен-

сировало стоимость 3D-модели. Следует так же учитывать другие преимущества сокращения времени операции, включая сокращение длительности анестезии, что, как ожидается, в целом уменьшит потребность в анальгетиках, снизит риск инфекции послеоперационной раны, и, таким образом, исключит потребность в применении антибактериальной терапии.

Стоимость является самым важным фактором, определяющим возможность внедрения 3D-моделирования в клиническую практику. 3D-принтер с высоким разрешением стоит десятки тысяч долларов, а ЛПУ не производят объём 3D-моделей, необходимый для оправдания затрат на собственный принтер [74].

Вместо этого альтернативой являются сторонние компании, специализирующиеся на производстве 3D-печатных объектов для медицинского использования. Потенциальные недостатки аутсорсинга включают более высокую стоимость модели, проблемы с конфиденциальностью пациентов из-за передачи файлов за пределы больницы и более длительное время выполнения заказа из-за доставки [75].

Недостатком также является ограничение стерилизации полимерных моделей, которые не обладают сопротивляемостью к высоким температурам, а их пористая структура может способствовать тяжело устранимой микробной адгезии внутри модели.

Заключение

Появление технологии обработки изображений и 3D-печати открывает множество возможностей для применения в травматологии и ортопедии с учетом особенностей пациента. Современные способы медицинской визуализации с высоким разрешением могут обрабатывать данные для создания 3D-изображений, которые необходимы для печати физических объектов. В свою очередь, 3D-принтеры способны создать модель любой сложности формы и геометрии. В литературе подтверждается эффективность 3D-печати для предоперационного моделирования наkostных пластин: последняя идеально соответствует уникальной анатомии пациента, поскольку шаблон для неё построен по материалам компьютерной томографии.

Индивидуальные шаблоны могут быть полезны и удобны для хирурга, когда геометрия костей пациентов выходит за рамки стандартных, и когда ожидаются улучшенные результаты операции из-за лучшего соответствия имплантатов анатомическим потребностям пациентов.

В целом, хотя клинические данные в настоящее время ограничены, интеграция технологии 3D-печати в хирургическую практику является очень многообещающей, поскольку может сделать имплантаты более персонализированными для каждого пациента.

Литература/References

- 1 Lal H, Patralekh MK. 3D printing and its applications in orthopaedic trauma: A technological marvel. *J Clin Orthop Trauma*. 2018 Jul-Sep;9(3):260–268. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.07.022>. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30202159; PMCID: PMC6128305.
- 2 Chang D, Tummala S, Sotero D, Tong E, Mustafa L, Mustafa M, Browne WF, Winokur RS. Three-Dimensional Printing for Procedure Rehearsal/Simulation/Planning in Interventional Radiology. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2019 Mar;22(1):14–20. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2018.10.004>. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30765070.
- 3 Langridge B, Momin S, Coumbe B, Woin E, Griffin M, Butler P. Systematic Review of the Use of 3-Dimensional Printing in Surgical Teaching and Assessment. *J Surg Educ*. 2018 Jan-Feb;75(1):209–221. <https://doi.org/10.1016/j.jsurg.2017.06.033>. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28729190.
- 4 Boudissa M, Courvoisier A, Chabanas M, Tonetti J. Computer assisted surgery in preoperative planning of acetabular fracture surgery: state of the art. *Expert Rev Med Devices*. 2018 Jan;15(1):81–89. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1413347>. Epub 2017 Dec 10. PMID: 29206497.
- 5 Gadia A, Shah K, Nene A. Emergence of Three-Dimensional Printing Technology and Its Utility in Spine Surgery. *Asian Spine J*. 2018 Apr;12(2):365–371. <https://doi.org/10.4184/asj.2018.12.2.365>. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29713420; PMCID: PMC5913030.
- 6 Garg B, Gupta M, Singh M, Kalyanasundaram D. Outcome and safety analysis of 3D-printed patient-specific pedicle screw jigs for complex spinal deformities: a comparative study. *Spine J*. 2019 Jan;19(1):56–64. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.05.001>. Epub 2018 May 3. PMID: 29730456.
- 7 Trauner KB. The Emerging Role of 3D Printing in Arthroplasty and Orthopedics. *J Arthroplasty*. 2018 Aug;33(8):2352–2354. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.033>. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29572035.
- 8 Mulford JS, Babazadeh S, Mackay N. Three-dimensional printing in orthopaedic surgery: review of current and future applications. *ANZ J Surg*. 2016 Sep;86(9):648–53. <https://doi.org/10.1111/ans.13533>. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071485.
- 9 Wong KC. 3D-printed patient-specific applications in orthopedics. *Orthop Res Rev*. 2016 Oct 14;8:57–66. <https://doi.org/10.2147/ORR.S99614>. PMID: 30774470; PMCID: PMC6209352.

- 10 Willemsen K, Ketel MHM, Zijlstra F, Florkow MC, Kuiper RJA, van der Wal BCH, Weinans H, Pourn B, Beekman FJ, Seevinck PR, Sakkars RJB. 3D-printed saw guides for lower arm osteotomy, a comparison between a synthetic CT and CT-based workflow. *3D Print Med*. 2021 Apr 29;7(1):13. <https://doi.org/10.1186/s41205-021-00103-x>. Erratum in: *3D Print Med*. 2021 Nov 17;7(1):37. PMID: 33914209; PMCID: PMC8082893.
- 11 Caiti G, Dobbe JGG, Strijkers GJ, Strackee SD, Streekstra GJ. Positioning error of custom 3D-printed surgical guides for the radius: influence of fitting location and guide design. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018 Apr;13(4):507–518. <https://doi.org/10.1007/s11548-017-1682-6>. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29110185; PMCID: PMC5880872.
- 12 Roner S, Carrillo F, Vlachopoulos L, Schweizer A, Nagy L, Fuernstahl P. Improving accuracy of opening-wedge osteotomies of distal radius using a patient-specific ramp-guide technique. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Oct 15;19(1):374. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2279-0>. Erratum in: *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Nov 19;19(1):403. PMID: 30322393; PMCID: PMC6190568.
- 13 Roner S, Vlachopoulos L, Nagy L, Schweizer A, Furstahl P. Accuracy and Early Clinical Outcome of 3-Dimensional Planned and Guided Single-Cut Osteotomies of Malunited Forearm Bones. *J Hand Surg Am*. 2017 Dec;42(12):1031.e1-1031.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.07.002>. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888571.
- 14 Keller M, Guebeli A, Thieringer F, Honigmann P. Overview of In-Hospital 3D Printing and Practical Applications in Hand Surgery. *Biomed Res Int*. 2021 Mar 26;2021:4650245. <https://doi.org/10.1155/2021/4650245>. PMID: 33855068; PMCID: PMC8019389.
- 15 García RI, Jauregui I, Del Amo C, Gandiaga A, Rodríguez O, Margallo L, Voces R, Martín N, Gallego I, Minguez R, Eguiraun H. Implementation of an In-House 3D Manufacturing Unit in a Public Hospital's Radiology Department. *Healthcare (Basel)*. 2022 Sep 16;10(9):1791. <https://doi.org/10.3390/healthcare10091791>. PMID: 36141403; PMCID: PMC9498605.
- 16 Li C, Cheung TF, Fan VC, Sin KM, Wong CW, Leung GK. Applications of Three-Dimensional Printing in Surgery. *Surg Innov*. 2017 Feb;24(1):82–88. <https://doi.org/10.1177/1553350616681889>. Epub 2016 Dec 29. PMID: 27913755.
- 17 Hecker A, Eberlein SC, Klenke FM. 3D printed fracture reduction guides planned and printed at the point of care show high accuracy – a porcine feasibility study. *J Exp Orthop*. 2022 Sep 27;9(1):99. <https://doi.org/10.1186/s40634-022-00535-2>. PMID: 36166163; PMCID: PMC9515260.
- 18 Ye Z, Zhao S, Zeng C, Luo Z, Yuan S, Li R. Study on the relationship between the timing of conversion from external fixation to internal fixation and infection in the treatment of open fractures of extremities. *J Orthop Surg Res*. 2021 Nov 7;16(1):662. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02814-7>. PMID: 34743751; PMCID: PMC8573926.
- 19 Bear J, Rollick N, Helfet D. Evolution in Management of Tibial Pilon Fractures. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018 Dec;11(4):537–545. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9519-7>. PMID: 30343399; PMCID: PMC6220009.
- 20 Song K, Zhu B, Jiang Q, Xiong J, Shi H. The radiographic soft tissue thickness is associated with wound complications after open reduction and internal fixation of patella fractures. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Jun 6;23(1):539. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05498-0>. PMID: 35668370; PMCID: PMC9169402.
- 21 Phen HM, Schenker ML. Minimizing Posttraumatic Osteoarthritis After High-Energy Intra-Articular Fracture. *Orthop Clin North Am*. 2019 Oct;50(4):433–443. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2019.05.002>. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31466660.
- 22 Borrelli J Jr, Olson SA, Godbout C, Schemitsch EH, Stannard JP, Giannoudis PV. Understanding Articular Cartilage Injury and Potential Treatments. *J Orthop Trauma*. 2019 Jun;33 Suppl 6:S6–S12. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001472>. PMID: 31083142.
- 23 Sagade B, Jagani N, Chaudhary I, Chaudhary M. Congenital Posteromedial Bowing of Tibia: Comparison of Early and Late Lengthening. *J Pediatr Orthop*. 2021 Oct 1;41(9):e816–e822. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001935>. PMID: 34387229.
- 24 Giordano V, Belangero WD, Sá BA, Rivas D, Souto D, Portnoi E, Mariolani JR, Koch HA. Plate-screw and screw-washer stability in a Schatzker type-I lateral tibial plateau fracture: a comparative biomechanical study. *Rev Col Bras Cir*. 2020 Jun 8;47:e20202546. English, Portuguese. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202546>. PMID: 32520134.
- 25 Cift H, Cetik O, Kalaycioglu B, Dirikoglu MH, Ozkan K, Eksioglu F. Biomechanical comparison of plate-screw and screw fixation in medial tibial plateau fractures (Schatzker 4). A model study. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010 May;96(3):263–7. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2009.11.016>. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20488145.
- 26 Beeres FJ, Diwersi N, Houwert MR, Link BC, Heng M, Knoke M, Groenwold RH, Frima H, Babst R, Jm van de Wall B. ORIF versus MIPO for humeral shaft fractures: a meta-analysis and systematic review of randomized clinical trials and observational studies. *Injury*. 2021 Apr;52(4):653–663. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.11.016>. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33223254.
- 27 Marazzi C, Wittauer M, Hirschmann MT, Testa EA. Minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) versus open reduction and internal fixation (ORIF) in the treatment of distal fibula Danis-Weber types B and C fractures. *J Orthop Surg Res*. 2020 Oct 22;15(1):491. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02018-5>. PMID: 33092616; PMCID: PMC7583231.
- 28 Kwak JY, Park HB, Jung GH. Accurate application of a precontoured-locking plate for proximal humeral fractures in Asians: a cadaveric study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2016 Oct;136(10):1387–93. <https://doi.org/10.1007/s00402-016-2538-1>. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27492633.
- 29 Dang KH, Ornell SS, Reyes G, Hussey M, Dutta AK. A new risk to the axillary nerve during percutaneous proximal humeral plate fixation using the Synthes PHILOS aiming system. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019 Sep;28(9):1795–1800. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2019.01.019>. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31031168.
- 30 Beeres FJP, Quaille OM, Link BC, Babst R. Repositionstechniken bei minimal-invasiver Stabilisierung proximaler Humerusfrakturen [Reduction techniques for minimally invasive stabilization of proximal humeral fractures]. *Oper Orthop Traumatol*. 2019 Feb;31(1):63–80. German. <https://doi.org/10.1007/s00064-018-0586-0>. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30683977.
- 31 Wang X, Tang X, Feng J, Zou Y, Zheng X. [Application of "door-shaft method" in limited open reduction and internal fixation with locking plate for two- and three-part fractures of the proximal humerus]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2021 Jul 15;35(7):818–822. Chinese. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.202103173>. PMID: 34308587; PMCID: PMC8311200.

- 32 Spies CK, Langer M, Hohendorff B, Müller LP, Oppermann J, Unglaub F. Offene Reposition und Schrauben-/Plattenosteosynthese von Mittelhandfrakturen [Open reduction and screw/plate osteosynthesis of metacarpal fractures]. *Oper Orthop Traumatol*. 2019 Oct;31(5):422–432. German. <https://doi.org/10.1007/s00064-019-00625-y>. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31486853.
- 33 Ravindra A, Roebke A, Goyal KS. Cadaveric analysis of proximal humerus locking plate fit: Contour mismatch may lead to malreduction. *J Orthop Trauma*. 2017;31:663–667.
- 34 Bishop JA, Campbell ST, Graves ML, Gardner MJ. Contouring Plates in Fracture Surgery: Indications and Pitfalls. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020 Jul 15;28(14):585–595. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-19-00462>. PMID: 32692093.
- 35 Tuček M, Chochola A, Klika D, Bartoníček J. Epidemiology of scapular fractures. *Acta Orthop Belg*. 2017 Mar;83(1):8–15. PMID: 29322888.
- 36 Bhaduri I, Thakur R, Kumar S, Rajak MK. Isolated Fracture of the Acromion Process: A Case Report. *Cureus*. 2021 Mar 22;13(3):e14032. <https://doi.org/10.7759/cureus.14032>. PMID: 33767940; PMCID: PMC7982874.
- 37 Kurahashi S, Takeda S, Mitsuya S, Makiyama K, Yamauchi KI. Plate fixation of acromion fracture using a mesh plate. *Trauma Case Rep*. 2021 Mar 18;33:100470. <https://doi.org/10.1016/j.tcr.2021.100470>. PMID: 33869719; PMCID: PMC8044685.
- 38 El-Din WA, Ali MH. A Morphometric Study of the Patterns and Variations of the Acromion and Glenoid Cavity of the Scapulae in Egyptian Population. *J Clin Diagn Res*. 2015 Aug;9(8):AC08–11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14362.6386>. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26435934; PMCID: PMC4576525.
- 39 Belien H, Biesmans H, Steenwerckx A, Bijlens E, Dierickx C. Prebending of osteosynthesis plate using 3D printed models to treat symptomatic os acromiale and acromial fracture. *J Exp Orthop*. 2017 Oct 24;4(1):34. <https://doi.org/10.1186/s40634-017-0111-7>. PMID: 29067535; PMCID: PMC5655403.
- 40 Loomans L, Mannaerts J, Clerx S, Geuns A, Hens N, Dierickx C (2017) Pre-bending of osteosynthesis plate versus screw and cerclage fixation for os acromiale or acromion fracture: the 3D technique and mechanical testing. *Tech Shoulder Elb Surg* In press (TSES-17-13R1).
- 41 Mendes AF et al, Protocol of BRICS: Brazilian multicentric pragmatic randomised trial of surgical interventions for displaced diaphyseal clavicle fracture study: MIPO versus ORIF for the treatment of displaced midshaft clavicle fractures. *BMJ Open*. 2021 Oct 29;11(10):e052966. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052966>. PMID: 34716165; PMCID: PMC8559127.
- 42 Kundangar RS, Mohanty SP, Bhat NS. Minimally invasive plate osteosynthesis (MIPO) in AO/OTA type B displaced clavicle fractures. *Musculoskelet Surg*. 2019 Aug;103(2):191–197. <https://doi.org/10.1007/s12306-018-0577-1>. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30519988.
- 43 Kim HN, Liu XN, Noh KC. Use of a real-size 3D-printed model as a preoperative and intraoperative tool for minimally invasive plating of comminuted midshaft clavicle fractures. *J Orthop Surg Res*. 2015 Jun 10;10:91. <https://doi.org/10.1186/s13018-015-0233-5>. PMID: 26054648; PMCID: PMC4465325.
- 44 Wang Q, Hu J, Guan J, Chen Y, Wang L. Proximal third humeral shaft fractures fixed with long helical PHILOS plates in elderly patients: benefit of pre-contouring plates on a 3D-printed model—a retrospective study. *J Orthop Surg Res*. 2018 Aug 17;13(1):203. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0908-9>. PMID: 30119637; PMCID: PMC6098615.
- 45 Lauder A, Richard MJ. Management of distal humerus fractures. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020 Jul;30(5):745–762. <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02626-1>. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31965305.
- 46 Plath JE, Förch S, Haufe T, Mayr EJ. Distal Humerus Fracture in the Elderly. *Z Orthop Unfall*. 2018 Feb;156(1):30–40. German. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121893>. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29325184.
- 47 Shuang F, Hu W, Shao Y, Li H, Zou H. Treatment of Intercondylar Humeral Fractures With 3D-Printed Osteosynthesis Plates. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(3):e2461. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002461>. PMID: 26817880; PMCID: PMC4998254.
- 48 Kelly J, Ladurner A, Rickman M. Surgical management of acetabular fractures – A contemporary literature review. *Injury*. 2020 Oct;51(10):2267–2277. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.06.016>. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32646650.
- 49 Shah N, Gill IP, Hosahalli Kempanna VK, Iqbal MR. Management of acetabular fractures in elderly patients. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Nov-Dec;11(6):1061–1071. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.10.029>. Epub 2020 Oct 19. Erratum in: *J Clin Orthop Trauma*. 2021 Oct;21:101561. PMID: 33192010; PMCID: PMC7656530.
- 50 Perdue PW Jr, Tainter D, Toney C, Lee C. Evaluation and Management of Posterior Wall Acetabulum Fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021 Nov 1;29(21):e1057–e1067. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-20-01301>. PMID: 34323866.
- 51 Maini L, Sharma A, Jha S, Sharma A, Tiwari A. Three-dimensional printing and patient-specific pre-contoured plate: future of acetabulum fracture fixation? *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018 Apr;44(2):215–224. <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0738-6>. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27785534.
- 52 Mittweide PN, Gibbs CM, Ahn J, Bergin PF, Tarkin IS. Is Obesity Associated With an Increased Risk of Complications After Surgical Management of Acetabulum and Pelvis Fractures? A Systematic Review. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2021 Apr 19;5(4):e21.00058. <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00058>. PMID: 33872226; PMCID: PMC8057757.
- 53 Wu C, Deng J, Tan L, Hu H, Yuan D. [Effectiveness analysis of three-dimensional printing assisted surgery for unstable pelvic fracture]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2019 Apr 15;33(4):455–461. Chinese. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.201806045>. PMID: 30983194; PMCID: PMC8337171.
- 54 Rudran B, Little C, Wiik A, Logishetty K. Tibial Plateau Fracture: Anatomy, Diagnosis and Management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020 Oct 2;81(10):1–9. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0339>. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33135915.
- 55 Giordano V, do Amaral NP, Koch HA, E Albuquerque RP, de Souza FS, Dos Santos Neto JF. Outcome evaluation of staged treatment for bicondylar tibial plateau fractures. *Injury*. 2017 Oct;48 Suppl 4:S34–S40. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(17\)30773-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(17)30773-8). PMID: 29145966.
- 56 McGonagle L, Cordier T, Link BC, Rickman MS, Solomon LB. Tibia plateau fracture mapping and its influence on fracture fixation. *J Orthop Traumatol*. 2019 Feb 26;20(1):12. <https://doi.org/10.1186/s10195-019-0519-1>. PMID: 30806822; PMCID: PMC6391503.

- 57 Ramponi DR, McSwigan T. Tibial Plateau Fractures. *Adv Emerg Nurs J*. 2018 Jul/Sep;40(3):155-161. <https://doi.org/10.1097/TME.000000000000194>. PMID: 30059369.
- 58 Huang H, Hsieh MF, Zhang G, Ouyang H, Zeng C, Yan B, Xu J, Yang Y, Wu Z, Huang W. Improved accuracy of 3D-printed navigational template during complicated tibial plateau fracture surgery. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*. 2015 Mar 1;38(1):109-17.
- 59 Rammelt S, Swords MP. Calcaneal Fractures-Which Approach for Which Fracture? *Orthop Clin North Am*. 2021 Oct;52(4):433-450. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2021.05.012>. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34538353.
- 60 Nosewicz T, Knupp M, Barg A, Maas M, Bolliger L, Goslings JC, Hintermann B. Mini-open sinus tarsi approach with percutaneous screw fixation of displaced calcaneal fractures: a prospective computed tomography-based study. *Foot Ankle Int*. 2012 Nov;33(11):925-33. <https://doi.org/10.3113/FAI.2012.0925>. PMID: 23131437.
- 61 Feng Y, Shui X, Wang J, Cai L, Yu Y, Ying X, Kong J, Hong J. Comparison of percutaneous cannulated screw fixation and calcium sulfate cement grafting versus minimally invasive sinus tarsi approach and plate fixation for displaced intra-articular calcaneal fractures: a prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jul 15;17:288. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1122-8>. PMID: 27422705; PMCID: PMC4946135.
- 62 Chung KJ, Hong DY, Kim YT, Yang I, Park YW, Kim HN. Preshaping plates for minimally invasive fixation of calcaneal fractures using a real-size 3D-printed model as a preoperative and intraoperative tool. *Foot Ankle Int*. 2014 Nov;35(11):1231-6. <https://doi.org/10.1177/1071100714544522>. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25053782.
- 63 Takao M, Hamada H, Sakai T, Sugano N. Clinical Application of Navigation in the Surgical Treatment of a Pelvic Ring Injury and Acetabular Fracture. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1093:289-305. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1396-7_22. PMID: 30306489.
- 64 Sánchez-Pérez C, Rodríguez-Lozano G, Rojo-Manaute J, Vaquero-Martín J, Chana-Rodríguez F. 3D surgical printing for preoperative planning of trabecular augments in acetabular fracture sequel. *Injury*. 2018 Sep;49 Suppl 2:S36-S43. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.07.014>. PMID: 30219146.
- 65 Chen K, Yang F, Yao S, Xiong Z, Sun T, Zhu F, Telemacque D, Drepaup D, Ren Z, Guo X. Application of computer-assisted virtual surgical procedures and three-dimensional printing of patient-specific pre-contoured plates in bicolumnar acetabular fracture fixation. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019 Sep;105(5):877-884. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2019.05.011>. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31300239.
- 66 Yu C, Yu W, Mao S, Zhang P, Zhang X, Zeng X, Han G. Traditional three-dimensional printing technology versus three-dimensional printing mirror model technology in the treatment of isolated acetabular fractures: a retrospective analysis. *J Int Med Res*. 2020 May;48(5):300060520924250. <https://doi.org/10.1177/0300060520924250>. PMID: 32466684; PMCID: PMC7263167.
- 67 Huang JH, Liao H, Tan XY, Xing WR, Zhou Q, Zheng YS, Cao HY, Zeng CJ. Surgical treatment for both-column acetabular fractures using pre-operative virtual simulation and three-dimensional printing techniques. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Feb 20;133(4):395-401. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000649>. PMID: 31977558; PMCID: PMC7046251.
- 68 Hsu CL, Chou YC, Li YT, Chen JE, Hung CC, Wu CC, Shen HC, Yeh TT. Pre-operative virtual simulation and three-dimensional printing techniques for the surgical management of acetabular fractures. *Int Orthop*. 2019 Aug;43(8):1969-1976. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4111-8>. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30128670.
- 69 Hung CC, Li YT, Chou YC, Chen JE, Wu CC, Shen HC, Yeh TT. Conventional plate fixation method versus pre-operative virtual simulation and three-dimensional printing-assisted contoured plate fixation method in the treatment of anterior pelvic ring fracture. *Int Orthop*. 2019 Feb;43(2):425-431. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3963-2>. Epub 2018 May 3. PMID: 29725736.
- 70 Papotto G, Testa G, Mobilia G, Perez S, Dimartino S, Giardina SMC, Sessa G, Pavone V. Use of 3D printing and pre-contouring plate in the surgical planning of acetabular fractures: A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2022 Apr;108(2):103111. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2021.103111>. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34648997.
- 71 Yammine K, Karbala J, Maalouf A, Daher J, Assi C. Clinical outcomes of the use of 3D printing models in fracture management: a meta-analysis of randomized studies. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022 Oct;48(5):3479-3491. <https://doi.org/10.1007/s00068-021-01758-1>. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34383092.
- 72 Tu DP, Yu YK, Liu Z, Zhang WK, Fan X, Xu C. Three-dimensional printing combined with open reduction and internal fixation versus open reduction and internal fixation in the treatment of acetabular fractures: A systematic review and meta-analysis. *Chin J Traumatol*. 2021 May;24(3):159-168. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2021.02.007>. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33678536; PMCID: PMC8173577.
- 73 Macario A. What does one minute of operating room time cost? *J Clin Anesth*. 2010 Jun;22(4):233-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2010.02.003>. PMID: 20522350.
- 74 Shi G, Liu W, Shen Y, Cai X. 3D printing-assisted extended lateral approach for displaced intra-articular calcaneal fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2021 Nov 18;16(1):682. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02832-5>. PMID: 34794479; PMCID: PMC8600868.
- 75 Bouabdellah M, Bensalah M, Kamoun C, Bellil M, Kooli M, Hadhri K. Advantages of three-dimensional printing in the management of acetabular fracture fixed by the Kocher-Langenbeck approach: randomised controlled trial. *Int Orthop*. 2022 May;46(5):1155-1163. <https://doi.org/10.1007/s00264-022-05319-y>. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35103815.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка**Панкратов
Александр
Сергеевич**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: pas76@mail.ru
ORCID 0000-0002-6031-4824
Вклад в статью 15 % – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Ларцев Юрий
Васильевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
ORCID 0000-0003-4450-2486
Вклад в статью 15 % – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Рубцов Артемий
Алексеевич**

аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: artemiy.rubtzov@mail.ru
ORCID 0000-0002-9004-7018
Вклад в статью 14 % – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Огурцов Денис
Александрович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: odat@mail.ru
ORCID 0000-0003-3830-2998
Вклад в статью 14 % – анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Ким Юрий
Дмитриевич**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: drkim@mail.ru
ORCID 0000-0002-9300-2704
Вклад в статью 14 % – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Шмельков Андрей
Владимирович**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: phenicks-fire@mail.ru
ORCID 0000-0001-6900-0824
Вклад в статью 14 % – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Князев Никита
Алексеевич**

ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия
E-mail: n.knyazev.bass@gmail.com
ORCID 0000-0003-1770-965X
Вклад в статью 14 % – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION OF HEALTH CARE, HISTORY OF MEDICINE

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.OZOZ.1>

УДК 363.041:316.356.2-053.4

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ ПРИ ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ГОТОВНОСТИ ИНВАЛИДОВ К СОПРОВОЖДЕНИЮ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ УСЛУГ, ВКЛЮЧАЯ СОПРОВОЖДАЕМОЕ ПРОЖИВАНИЕ

А.В. Сокуров, Т.В. Ермоленко, Л.А. Кожушко, И.С. Ишутина, С.В. Павлова, М.В. Рябцев

Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург

Резюме. Введение. В настоящее время в Российской Федерации активно развиваются технологии сопровождаемого проживания (СП). При получении социальных услуг, образования, содействии трудовой занятости инвалиды нуждаются в сопровождении. Эффективность указанных мероприятий зависит как от условий предоставления услуг, квалификации сопровождающих, определения необходимого объема сопровождения, от способности инвалида проживать самостоятельно и осуществлять трудовую деятельность, так и от готовности самого инвалида к сопровождению при получении услуг, включая СП. **Цель:** обоснование использования Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) при оценке степени готовности инвалидов к сопровождению при получении услуг, включая СП. **Материалы и методы.** Анализ результатов мониторинга развития технологий СП, представленных 85 субъектами Российской Федерации, за период 2018–2021 гг. по широкому кругу вопросов, включая организацию трудовой занятости инвалидов, находящихся на постоянном СП, и трудоустроенных инвалидов, социальную занятость инвалидов, обучение инвалидов, находящихся на постоянном СП, организацию СП в стационарных учреждениях социального обслуживания и другие, использование МКФ в определении готовности инвалидов к сопровождению. **Результаты.** Количество инвалидов, получающих услуги в рамках сопровождаемого проживания, изучено по материалам, представленным от 85 субъектов Российской Федерации по состоянию на 01.10.2022 г. Анализ мониторинга показал, что в 80 субъектах Российской Федерации (94,1 %) ведётся работа по организации сопровождаемого проживания. В 2022 г. отмечается рост численности инвалидов, получающих услуги в рамках сопровождаемого проживания, до 6649 человек, из них 4245 человек находятся на учебном (тренировочном) сопровождаемом проживании, 2404 человека – на постоянном сопровождаемом проживании. **Обсуждение.** С применением методологии МКФ разработаны опросники, а также методика проводимой с их использованием оценки готовности инвалидов к сопровождению при получении услуг, включая сопровождаемое проживание. **Выводы.** Разработанные критерии и методика их применение позволяют получить количественную оценку степени готовности инвалидов и детей-инвалидов к сопровождению при получении услуг, включая сопровождаемое проживание, и использоваться при подготовке индивидуальной программы сопровождения.

Ключевые слова: инвалиды, сопровождаемое проживание, сопровождение, критерии готовности, МКФ.

Для цитирования: Сокуров А.В., Ермоленко Т.В., Кожушко Л.А., Ишутина И.С., Павлова С.В., Рябцев М.В. Использование Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при оценке степени готовности инвалидов к сопровождению при получении услуг, включая сопровождаемое проживание. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;13(1):173–185. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.OZOZ.1>



USE OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITIES AND HEALTH IN ASSESSING THE READINESS OF PERSONS WITH DISABILITIES TO BE ACCOMPANIED WHEN RECEIVING SERVICES, INCLUDING ACCOMPANIED ACCOMMODATION

A.V. Sokurov, T.V. Ermolenko, L.A. Kozhushko, I.S. Ishutina, S.V. Pavlova, M.V. Ryabtsev

Federal Scientific Center for the Rehabilitation of the Disabled. G.A. Albrecht, St. Petersburg

Abstract. Introduction. Currently, assisted living technologies are actively developing in the Russian Federation. When receiving social services, education, promotion of employment, disabled people need to be accompanied. The effectiveness of these measures depends both on the conditions for the provision of services, the qualifications of accompanying persons, determining the required amount of support, on the ability of a disabled person to live independently and work, and on the readiness of the disabled person to be accompanied when receiving services, including a joint venture. **Target.** Rationale for the use of the International Classification of Functioning, Disabilities and Health in assessing the degree of readiness of persons with disabilities to be accompanied when receiving services, including accompanied accommodation. **Materials and methods.** Analysis of the results of monitoring the development of joint venture technologies, presented by 85 constituent entities of the Russian Federation for the period 2020–2021 on a wide range of issues, including the organization of employment of people with disabilities who are on a permanent SP and employed people with disabilities, social employment of people with disabilities, training of people with disabilities who are on a permanent accompanied accommodation, organizing a accompanied accommodation in stationary social service institutions, etc., using the ICF in determining the readiness of people with disabilities to be accompanied. **Results.** The number of disabled people receiving services within the framework of accompanied accommodation was studied based on materials submitted from 85 subjects of the Russian Federation as of 01.10.2022. The monitoring analysis showed that in 80 subjects of the Russian Federation (94.1 %), work is underway to organize accompanied accommodation. In 2022, there is an increase in the number of disabled people receiving services within the framework of accompanied accommodation to 6649 people, of which 4245 people are on educational (training) accompanied accommodation, 2404 people are on permanent accompanied accommodation. **Discussion.** Using the methodology of the ICF, questionnaires were developed, as well as a methodology for assessing the readiness of persons with disabilities to be accompanied when receiving services, including accompanied accommodation, carried out using them. **Conclusions.** The developed criteria and methodology for their use make it possible to quantify the degree of readiness of persons with disabilities and children with disabilities to be accompanied when receiving services, including accompanied accommodation, and be used in the preparation of an individual support program.

Key words: disabled people, accompanied accommodation, accompaniment, readiness criteria, ICF.

Cite as: Sokurov A.V., Ermolenko T.V., Kozhushko L.A., Ishutina I.S., Pavlova S.V., Ryabtsev M.V. Use of the International Classification of Functioning, Disabilities and Health in assessing the readiness of persons with disabilities to be accompanied when receiving services, including accompanied accommodation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(1):173–185. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.OZOZ.1>

Введение

Во исполнение поручений Президента Российской Федерации и Правительства Российской Федерации начиная с 2017 г. осуществляется поддержка сопровождаемого проживания (СП) инвалидов в субъектах Российской Федерации. С 2019 года Минтрудом России проводится мониторинг развития в субъектах Российской Федерации технологий сопровождаемого проживания инвалидов. В основе сопровождаемого проживания инвалидов лежит технология предоставления социальных услуг, услуг по комплексной реабилитации и абилитации, а также услуг в системе здравоохранения, культуры и физической культуры.

В настоящее время отмечается достаточно высокий запрос общества на изменение подходов к жизнеустройству инвалидов с нарушением пси-

хических функций, повышение уровня и качества их жизни, в том числе граждан, проживающих в психоневрологических интернатах. Отмечается рост численности инвалидов, получающих услуги в рамках СП. Основной контингент инвалидов, получающих услуги в рамках СП, – это инвалиды с нарушением психических функций, проживающие либо самостоятельно с периодическим сопровождением в отдельной квартире или в доме, либо в квартирах малыми группами.

Пунктом 9 статьи 9 Федерального закона от 28.12.2013 № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» [4], вступившего в силу с 01.01.2015 г., определено право получателей социальных услуг на социальное сопровождение (содействие в предоставлении медицинской, психологической, педагоги-

ческой, юридической, социальной помощи, не относящейся к социальным услугам).

Законодательством Российской Федерации (далее – РФ) обозначены такие направления сопровождения, как социальное сопровождение [4], сопровождение обучающихся с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ) и инвалидностью при получении образования, содействие трудовой занятости [1, 3, 9, 10], сопровождаемое проживание [2, 20].

Эффективность указанных мероприятий зависит как от условий предоставления услуг, квалификации сопровождающих, определения необходимого объёма сопровождения, способности инвалида проживать самостоятельно и осуществлять трудовую деятельность, так и от готовности самого инвалида к сопровождению при получении услуг, включая сопровождаемое проживание.

В связи с этим необходимо разработать инструмент, позволяющий определить готовность инвалида к сопровождению и её степень при получении услуг.

Цель: обоснование использования Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) при оценке степени готовности инвалидов к сопровождению при получении услуг, включая СП.

Материалы и методы

Анализ результатов мониторинга развития технологий СП, представленных 85 субъектами Российской Федерации, за период 2020–2021 гг. по широкому кругу вопросов, включая организацию трудовой занятости инвалидов, находящихся на постоянном СП, и трудоустроенных инвалидов, социальную занятость инвалидов, обучение инвалидов, находящихся на постоянном СП, организацию СП в стационарных учреждениях социального обслуживания и другие, использование МКФ в определении готовности инвалидов к сопровождению.

Результаты

Исследование проведено по результатам изучения материалов, представленных 85 субъектами Российской Федерации по состоянию на 01.10.2022 г.

Анализ мониторинга показал, что в 80 субъектах Российской Федерации (94,1 %) ведётся работа

по организации сопровождаемого проживания. Это на один субъект (1,2 %) больше по сравнению с данными за 2021 г. и в два раза больше по сравнению с данными за 2018 г. (когда было 39 субъектов). Первый этап (подготовительный) реализован в 80 регионах; второй этап – учебное сопровождаемое проживание, организован в 75 регионах; третий этап – сопровождаемое проживание инвалидов, организован в 49 регионах, что составляет 61,3 % от общего числа субъектов Российской Федерации, в которых ведётся работа по организации сопровождаемого проживания инвалидов.

В 2022 г. отмечается рост численности инвалидов, получающих услуги в рамках сопровождаемого проживания, до 6649 человек (что на 26,67 % больше по сравнению с 2021 г. и в 2,6 раз больше по сравнению с 2018 г. (было 2542 чел.)), из них 4245 человек находятся на учебном (тренировочном) сопровождаемом проживании, 2404 человека – на постоянном сопровождаемом проживании.

Основной контингент инвалидов, получающих услуги в рамках сопровождаемого проживания, 4531 человек (68,2 %), – это инвалиды с ментальными нарушениями, из них 765 человек проживают самостоятельно с периодическим сопровождением в отдельной квартире или доме, 3766 человек – в квартирах малыми группами.

По оценке регионов, нуждаются в сопровождаемом проживании ещё 5583 человека, из которых 4474 человека находится в стационарных учреждениях социального обслуживания, остальные 1109 человек проживают в семьях.

Учебное сопровождаемое проживание реализуется в трёх формах: путём организации тренировочных квартир на базе центров социального обслуживания, в жилых домах и в стационарных учреждениях социального обслуживания (детских и взрослых).

По информации из регионов, в 75 субъектах Российской Федерации функционирует 453 учебных квартир (в 2021 г. было 339, а в 2018 г. – 104), в т.ч. 311 (68,7 %) квартир в стационарных учреждениях социального обслуживания, 167 (53,7 %) – в **психоневрологических интернатах** (ПНИ), 44 (14,2 %) – в **детских домах-интернатах** (ДДИ), 100 (32,1 %) – в других стационарных учреждениях, 69 квартир (15,2 %) – в реабилитационных центрах (или центрах социального обслуживания населе-

ния) и 73 (16,1 %) квартиры организовано в жилом фонде.

Только в 2022 г. открылось 114 новых учебных квартиры: 8 квартир во Владимирской области, 4 – в Тульской области, 2 – в Ярославской области и ряд квартир в других субъектах Российской Федерации.

Так, в Тульской области на базе областного центра реабилитации инвалидов открылся дом сопровождаемого проживания, рассчитанный для подготовки к сопровождаемому проживанию 28 инвалидов с нарушениями психических функций, являющихся выпускниками детских домов-интернатов, а также инвалидов с нарушениями психических функций в возрасте от 18 до 44 лет, проживающих в семьях. В доме имеется четыре изолированных учебных квартиры для проживания восьми человек. В каждой квартире стандартный набор помещений: кухня, четыре жилых комнаты (каждая рассчитана на двух человека), санузел, оборудованный в т.ч. для людей, имеющих нарушения опорно-двигательного аппарата. Жилые комнаты оснащены мебелью: двумя кроватями, двумя бельевыми шкафами, двумя прикроватными тумбами, телевизором. В квартирах выделена рабочая зона. Для клиентов дома организовано 24-часовое сопровождение. Проживание регулируется общим режимом дня с учётом индивидуальных особенностей здоровья проживающих. В течение дня с инвалидами проводятся индивидуальные и групповые занятия по следующим направлениям реабилитации: социально-бытовой, социально-средовой, социально-психологической и социокультурной. В созданных при Центре трудовых (творческих) мастерских происходит развитие у инвалидов под руководством специалистов по реабилитационной работе трудовых навыков по направлениям: швейное дело, валяние шерсти, гончарное дело, производство свечей, рисование.

Продолжительность курса реабилитации для каждого инвалида рассчитывается индивидуально. Минимальный срок пребывания на базе центра составляет один месяц. По окончании периода пребывания проводится повторная оценка социальных и бытовых навыков проживающего и составляется дальнейший оптимальный срок реабилитации. Максимальный единовременный срок пребывания для инвалида составляет 12 месяцев.

В Ленинградской области на базе «Мультицентра социальной и трудовой интеграции» открылся «Дом сопровождаемого проживания» (2022), предназначенный для внестационарного тренировочного проживания инвалидов, ранее получавших услуги в стационарной форме социального обслуживания (далее Получатели услуг). Форма собственности дома – частная, собственник АО «А-Плюс Эстейт». Оказание услуг по СП в доме ориентировано на решение следующих задач: осуществление мероприятий, направленных на подготовку Получателей услуг к жизни в обществе; социально-бытовую, социально-средовую и трудовую адаптацию; создание специальной обучающей среды для поддержания и дальнейшего формирования (компенсацию/восстановление) у Получателей услуг навыков, необходимых для самостоятельного проживания, социального функционирования, адаптации к окружающему пространству и местной социальной инфраструктуре; содействие расширению коммуникативного и жизненного пространства Получателей услуг, нормализации их личностно-социального и психологического статуса, поддержанию родственных отношений с учётом личной безопасности и собственных интересов; улучшение качества жизни Получателей услуг путём максимального создания «домашних условий» проживания; разработка, практическая реализация и распространение инновационных технологий, форм и методов работы по организации СП лиц с инвалидностью.

На 01.10.2022 г. в этом доме проживает 19 молодых людей с инвалидностью (из числа детей-сирот). Основанием для проживания и получения услуг являются: постоянное проживание на территории Ленинградской области, рекомендация Консилиума к самостоятельному проживанию (наличие удовлетворительного реабилитационного потенциала у Получателя услуг); личное заявление выпускника или его законного представителя, успешное освоение адаптированной основной образовательной программы профессионального обучения в государственном автономном профессиональном образовательном учреждении Ленинградской области «Мультицентр социальной и трудовой интеграции»; трудоустройство инвалидов или их любая, приносящая доход, занятость на территории Ленинградской области (для оплаты расходов по самостоятельному проживанию и питанию).

За пять лет (с 2018 по 2022 г.) общее число учебных квартир в субъектах Российской Федерации увеличилось в 4,4 раза (со 104 до 453).

Сопровождаемое проживание инвалидов на постоянной основе в субъектах Российской Федерации реализуется в двух формах: индивидуально и малыми группами.

Индивидуальное СП организовано посредством оказания инвалиду необходимой помощи в повседневной жизни. Оно предоставляется инвалидам, которые прошли этап обучения в тренировочных квартирах, овладели навыками самообслуживания и самостоятельности в различных сферах жизнедеятельности и нуждаются в периодическом сопровождении при решении повседневных задач.

Индивидуальная форма реализуется в 27 субъектах Российской Федерации.

Наиболее успешным примером реализации индивидуального СП является модель, разработанная в Ленинградской области. Её организаторы – благотворительный фонд «Место под солнцем» (далее – НКО) и государственное автономное профессиональное образовательное учреждение «Мультицентр социальной и трудовой интеграции» при поддержке Правительства Ленинградской области. Модель ориентирована для инвалидов с умеренными ограничениями жизнедеятельности, ранее получавших социальные услуги в стационарной форме в ПНИ и не имеющих собственного жилья. Основное условие: устойчивое стремление и способность к трудовой деятельности и самостоятельному проживанию. Модель предусматривает обеспечение услугой профессиональной подготовки как базовой основы самостоятельного проживания и самореализации гражданина; обучение жизненно необходимым социальным компетенциям, навыкам самообслуживания, социально-средового взаимодействия и коммуникации лиц, проживавших продолжительный период времени в условиях закрытых стационарных учреждений, – на этапе учебного проживания; обеспечение услугой трудоустройства и сопровождения в период адаптации на рабочем месте; обеспечение услугой сопровождения в период самостоятельного проживания.

Квартира для индивидуального СП инвалиду предоставляется на основе договора найма жилого помещения между собственником жилого по-

мещения, получателем услуг и НКО. Арендная плата за квартиру осуществляется за счёт средств регионального бюджета. Сопровождение инвалидов в процессе самостоятельного проживания осуществляет Служба психолого-педагогического сопровождения и социальной интеграции НКО. Всего услуги в индивидуальной форме сопровождаемого проживания получают 65 человек с нарушениями психических функций, проживающих в Ленинградской области.

В Амурской области услуги в индивидуальной форме сопровождаемого проживания получают четыре девушки (бывшие воспитанницы ГАУ СО АО «Малиновский социально-реабилитационный центр»). Они проживают по двое в однокомнатных квартирах, расположенных на первом этаже многоквартирного жилого дома. Квартиры находятся в собственности проживающих. Все они официально трудоустроены и успешно справляются с выполнением обязанностей уборщицы, помощника повара, оператора стиральных машин. Инвалиды самостоятельно планируют и приобретают продовольственные и промышленные товары, оплачивают коммунальные и абонентские платежи, выстраивают график уборки квартиры, организуют свой досуг. Под контролем сопровождающих специалистов проживающие решают вопросы в банке, на почте, в медицинских организациях.

В Республике Коми постоянное СП организовано в индивидуальной форме в квартирах, расположенных в многоквартирных жилых домах. В настоящее время услуги в рамках данной технологии получают шесть граждан с инвалидностью (ранее проживали в психоневрологическом интернате), из них: один инвалид проживает в квартире, находящейся у него в собственности, пять инвалидов проживают в квартирах, предоставленных Администрацией МО ГО «Сыктывкар», на условиях социального найма. Для всех инвалидов организована дневная занятость в организациях социального обслуживания, у одного инвалида дополнительно организована дневная занятость в организации культуры. Четверо инвалидов трудоустроены на предприятиях с обычными условиями труда.

Всего было предоставлено инвалидам 80 квартир для СП, из них 43 квартиры – за счёт средств регионального бюджета, 9 квартир – за

счёт средств муниципального бюджета и 28 квартир – за счёт внебюджетных источников.

Сопровождаемое проживание малыми группами реализуется путём предоставления услуг и мероприятий по сопровождению инвалидам при их совместном проживании в отдельных жилых помещениях (4–7 человек, с размещением в одной комнате не более двух человек). Данная форма реализована – в 40 субъектах Российской Федерации (81,6 % от 49, в которых реализуется постоянное СП).

Основные формы реализации данной технологии – квартиры для СП, организованные в отдельных жилых домах (дом на группу), и квартиры сопровождаемого проживания, организованные в многоквартирных жилых домах, отнесенные к Жилищному фонду (специализированному или социальному).

Отдельные жилые дома (дом на группу) организованы в 15 субъектах Российской Федерации. Всего функционирует 35 домов различной формы собственности. В собственности организаций находится 17 домов, в собственности граждан – 11 домов, в государственной или муниципальной собственности – 7 домов. В некоторых субъектах функционирует несколько домов.

Так, в Пензенской области на трёх площадках функционирует 8 отдельных жилых домов. Первой площадкой для сопровождаемого проживания молодых людей с инвалидностью стал «Дом на Березовском», в котором самостоятельно проживают четыре молодых человека. Второй площадкой заявлен «Дом Вероники», активный пансион, в котором проживают 11 молодых людей с инвалидностью, испытывающих затруднения в самообслуживании и требующих постоянного сопровождения. Специалисты-кураторы по СП в круглосуточном режиме помогают молодым людям в самообслуживании, решении бытовых, медицинских вопросов, учебной и трудовой занятости.

Современной резиденцией для молодых людей с инвалидностью стало открытое арт-поместье «Новые Берега» (с. Богословка Пензенской области, 2020 г.). На площади 7600 кв. м оборудован коттеджный поселок с развитой инфраструктурой для людей с нарушением слуха, зрения, опорно-двигательного аппарата и ментальными отклонениями.

Архитектурными решениями учтены все нюансы оснащения под потребности граждан с ограниченными возможностями здоровья: неформальный образовательный центр, часовня, магазин, оздоровительный комплекс, тренажёрный зал, мастерские, фотостудия, цех под производство полуфабрикатов, пекарня, кафе, кинотеатр, мини-гостиница, автомойка, офисные здания и др.

Для молодых ребят с инвалидностью организованы условия для создания семей, получения образования, занятий IT-технологиями и бизнесом, работ на сельхозугодьях и в животноводстве.

В рамках проекта арт-поместье «Новые Берега» построены и заселены шесть отдельных жилых домов, в каждом из которых по четыре квартиры для проживания молодых инвалидов малыми группами (по 1–3 человека).

Строительство зданий производилось за счёт средств спонсоров: компании ООО «АПК «ДАМАТЕ», которая передала их в собственность АНО «Квартал Луи».

Из шести домов два дома предназначены для проживания лиц с умственной отсталостью и другими интеллектуальными дефицитами. Выделены большие квартиры, в которых проживают по шесть молодых инвалидов с ментальными нарушениями в сопровождении кураторов, которые работают посменно.

В едином территориальном пространстве решена задача для лиц с инвалидностью получать возможность проживания обычной для всех людей жизнью: совершать покупки, получать образование, заниматься спортом (организована следж-хоккейная команда), творчеством (организованы занятия вокалом, инклюзивной хореографией, актерского мастерства), посещать кафе, организовывать самостоятельно свой досуг в целом.

Приоритетным направлением деятельности в успешной социализации молодых людей с инвалидностью является их профессиональная подготовка и трудоустройство. АНО «Квартал Луи» в рамках своих проектов успешно организует социально-предпринимательские площадки, на которых трудоустраиваются проживающие ребята: типография, хостел, кафе, цех по производству полуфабрикатов, творческая артель и др.

В Амурской области постоянное сопровождаемое проживание инвалидов реализуется в структуре ГАУ СО АО «Малиновский социально-

реабилитационный центр» (далее – Центр). В жилом помещении коридорного типа (общежитие), организованного за пределами Центра, проживают восемь молодых инвалидов в условиях сопровождения. Мужские и женские комнаты расположены в разных секциях, рассчитаны на проживание двух человек. В помещении имеются: общее фойе, кухня, бытовая комната. Контроль специалистов за выпускниками, их бытовой и трудовой деятельностью осуществляется только в дневное время суток. Все восемь человек трудоустроены на работу санитарями, социальными работниками, садовниками, операторами стиральных машин, уборщиками служебных помещений. Пять инвалидов трудоустроены непосредственно в самом Центре. Проживающие вносят оплату за социальное жилье согласно договору найма жилого помещения; питаются также за счёт собственных средств. Инвалиды также самостоятельно организуют свой быт и досуг.

В Республики Саха (Якутия) с 2021 г. совместно с государственной корпорацией «ВЭБ.РФ», АО «ВЭБ.ДВ» реализуется проект социального воздействия в сфере социального обслуживания. Уполномоченным органом по реализации проекта определено Министерство труда и социального развития Республики Саха (Якутия), оператором проекта является государственная корпорация развития «ВЭБ.РФ», организатором проекта – АО «ВЭБ.ДВ», исполнителем – Санкт-Петербургская ассоциация общественных объединений родителей детей-инвалидов «ГАООРДИ». В рамках реализации проекта предусматривается СП в специально оборудованных квартирах 37 молодых людей с нарушениями психических функций, в т.ч. 12 инвалидов из специализированных домов социального обслуживания и 25 инвалидов, проживающих в семьях. Для этих целей оснащено 4-этажное жилое здание площадью 418 кв. м (без учёта актов зала), в т.ч. жилой площадью – 120 кв.м. Подписан договор с Санкт-Петербургской организацией общественных объединений родителей детей-инвалидов «ГАООРДИ» «О безвозмездном пользовании нежилым помещением, закрепленным на праве оперативного управления за ГБУ РС(Я) «РКЦСО».

По сведениям регионов, общее количество квартир СП в субъектах Российской Федерации на 01.10.2022 составило 506, из них квартир в

домах жилищного фонда – 344 (68,0 %), в т.ч. 58 (16,9 %) квартир находятся в отдельных жилых домах, 154 (44,7 %) квартиры – в многоквартирных домах и 132 (38,4 %) квартиры – в специализированном жилом фонде. В структуре стационарных учреждений социального обслуживания находится 162 квартиры (32,0 %).

Исследования показали, что большая часть квартир, 48,5 % (17 квартир из 35), организованных в отдельных жилых домах, находятся в собственности организаций. Доля квартир, организованных в обычных многоквартирных домах, составляет 64,3 % (99 квартир из 154). Они находятся в собственности граждан. Все социальные квартиры специализированного жилого фонда являются муниципальной собственностью. Технология создания квартир социального назначения для постоянного проживания молодых людей с ограниченными возможностями (социальных квартир для СП) реализуется в Санкт-Петербурге, Нижегородской, Ярославской, Курской областях и других субъектах Российской Федерации. Большая часть помещений квартирного типа организована в детских домах-интернатах, в которых выделены отдельные здания (помещения) под цели СП.

В 2023 г. планируется открыть 39 квартир СП, из них только 16 (11,1 %) квартир – в жилых помещениях, остальные 23 (88,9 %) квартир – в структуре стационарных учреждений (8 квартир в ПНИ, 3 – в ДДИ и 12 квартир – в других стационарных организациях).

Трудовая занятость инвалидов в процессе СП обеспечивается либо за счёт трудоустройства на открытом рынке труда, либо в созданных специально условиях. Всего трудоустроено 802 (33,4 %) человека, проживающих в условиях СП, в том числе на предприятиях с обычными условиями труда – 758 (94,5 %) человек, из них 518 (68,3 %) человек – в структуре учреждений социального обслуживания, а на специализированных предприятиях – 175 (5,5 %) человек.

При невозможности трудоустройства и включения в трудовую деятельность инвалиду обеспечивается дневная социальная занятость. Как показали исследования, данная возможность была предоставлена 1631 (67,9 %) инвалиду, находящемуся на СП. Для этих целей организованы трудовые мастерские и подсобные хозяйства, проводятся различные творческие и культурные меро-

приятия. В специально созданных мастерских занято 251 человек, а в организациях различной ведомственной принадлежности – 1380 человек.

Образовательные услуги получает 621 (25,8 %) гражданин, проживающий в условиях СП, в т.ч. обучение по основным общеобразовательным программам – 399 человек, по программам профессионального образования – 189 человек, по программам дополнительного профессионального образования – 33 человека.

Большое внимание в регионах уделяется подготовке выпускников детских домов-интернатов к СП. Так, из 3539 инвалидов старше 18 лет, проживающих по состоянию на 01.10.2022 г. в детских домах-интернатах, 658 из них проходят подготовку к самостоятельной жизни в условиях тренировочных квартир на базе данных учреждений. По сведениям субъектов РФ, в отчетном периоде вышло из детских домов-интернатов 768 человек, из них 174 (26,4 %) направлено на стационарозамещающие формы проживания, в том числе 60 (34,5 %) человек были определены на СП, 114 (65,5 %) человек – для проживания в семье (приемной, кровной).

По данным исследования в регионах, продолжается работа по подготовке кадров для работы с инвалидами в условиях СП. В настоящее время 2392 специалиста работает в этой сфере, из них прошли обучение – 1298, нуждаются в обучении ещё 1094.

Для оценки показателей возможности лицам с инвалидностью с нарушениями, значимо затрудняющими ведение самостоятельного образа жизни (психическими расстройствами и расстройствами поведения, нарушениями функций слуха, зрения и речи, двигательных и других функций, сочетанными и тяжёлыми множественными нарушениями), нуждающиеся в услугах сопровождения, были разработаны критерии, которые отражены в опроснике, составленном с использованием методологии Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Для каждого критерия сформированы соответствующие наборы категорий. Выборка категорий делалась из следующих разделов: раздел 1 – обучение и применение знаний (домены базисные навыки при обучении (d130-d159), применение знаний (d160-d179)); раздел 2 – общие задачи и требования (домены общие задачи и тре-

бования (d210-d299)); раздел 3 – общение (домены восприятие сообщений при общении (d310-d329), общение – составление и изложение сообщений (d330-d349), разговор и общение с использованием средств связи и техник общения (d350-d369)); раздел 5 – самообслуживание (домены самообслуживание (d510-d599)); раздел 6 – бытовая жизнь (домены приобретение предметов первой необходимости (d610-d629), ведение домашнего хозяйства (d630-d649), забота о домашнем имуществе и помощь другим (d650-d669)); раздел 7 – межличностные взаимодействия и отношения (общие межличностные взаимодействия (d710-d729)); раздел 8 – главные сферы жизни (домены работа и занятость (d840-d859), экономическая жизнь (d860-d879)); раздел 9 – жизнь в сообществах, общественная и гражданская жизнь (домены жизнь в сообществах, общественная и гражданская жизнь (d910-d999)); раздел 1 – умственные функции (домены глобальные умственные функции (b110-b139), специфические умственные функции (b140-b189)).

Для оценки категорий использовалась стандартная шкала МКФ:

0 – НЕТ проблем (никаких, отсутствуют, ничтожные, ...) 0–4 %;

1 – ЛЁГКИЕ проблемы (незначительные, слабые, ...) 5–24 %;

2 – УМЕРЕННЫЕ проблемы (средние, значимые, ...) 25–49 %;

3 – ТЯЖЁЛЫЕ проблемы (высокие, интенсивные, ...) 50–95 %;

4 – АБСОЛЮТНЫЕ проблемы (полные, ...) 96–100 %.

По итогам опроса полученные баллы суммируются. Чем больше баллов, тем ниже готовность инвалида. Максимальное возможное количество баллов при работе с набором категорий критерия m определяется по формуле:

$$B_{max}^m = 4n_m, \quad (1)$$

где B_{max}^m – максимальное возможное количество баллов по критерию m ;

4 – определитель категории при абсолютных проблемах;

n_m – количество категорий в наборе критерия m .

Числовое значение готовности определяется как доля от B_{max}^m и рассчитывается по формуле:

$$G_m = \frac{\sum d_{[1,n_m]}}{B_{max}^m} \times 100, \quad (2)$$

где G_m – готовность по критерию m (%);

n_m – количество категорий в наборе критерия m ;

$d_{[1,n_m]}$ – определитель категорий в наборе критерия m ;

B_{max}^m – максимальное возможное количество баллов по критерию m .

При $0 < G_m \leq 33,3$ степень готовности высокая, при $33,3 < G_m \leq 66,6$ – средняя, а при $66,6 < G_m \leq 100$ – низкая.

Сотрудниками ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта разработана и прошла процедуру государственной регистрации программа для автоматизированной оценки степени готовности инвалидов и детей-инвалидов к сопровождению при получении услуг [19].

Обсуждение

В последние годы в Российской Федерации отмечается увеличение количества инвалидов, в отношении которых реализуются технологии СП в различных формах (зависящие от ряда факторов). Получение услуг инвалидами связано с организацией их сопровождения, успешность реализации которых зависит, в том числе, от готовности инвалида к сопровождению.

Трактовка понятия «сопровождение инвалидов» в профессиональной литературе рассматривается и как стратегия, и как технология, и как метод профессиональной помощи. Сопровождение делает акцент на ответственности клиента, признавая, что независимый человек в соответствующих обстоятельствах способен принимать самостоятельные решения, а организатор сопровождения лишь создаёт ему условия, которые стимулируют активное поведение клиента [11].

Готовность инвалида к участию в политической, культурной и социальной жизни общества определяются не только и не столько академической подготовленностью, сколько сформированностью социальных компетенций, адаптивностью и стремлением к развитию [8].

Успех сопровождения инвалида зависит от ряда факторов, среди которых следует отметить готовность инвалида к получению сопровождения и её соотношения с такими понятиями, как «способность» и «навыки».

Понятие «готовность» в науке отражает состояние личности человека, является его внутренней психической характеристикой. В психологическом словаре готовность трактуется как установка, направленная на выполнение того или иного действия, которая предполагает наличие определенных знаний, умений, навыков; готовность к противодействию, возникающему в процессе выполнения действия, препятствий. Вместе с тем, существует определение готовности как устойчивой характеристики личности. Она действует постоянно, её не надо каждый раз формировать в связи с поставленной задачей. Будучи временно сформированной, эта готовность является, по своей сути, существенной предпосылкой успешной деятельности [13]. В структуру психологической готовности включаются мотивационный, ориентационный, операциональный, волевой и оценочный компоненты.

Готовность характеризуется как качественный показатель саморегуляции на разных уровнях прохождения процессов, которыми определяется поведение человека: физиологическим, психическим, социальным [17].

Обобщая многообразные подходы к проблеме психологической готовности в контексте определения её признаков, сущности и структуры, нельзя не согласиться с тем, что все эти подходы углубляют и расширяют представление о сложности и многогранности данного феномена [18, 21].

В науке под готовностью понимается интегральное свойство личности, определяющее пригодность её к определённой деятельности, предполагающее у неё наличие представления о деятельности, направленность сознания на её выполнение и способность к самоорганизации в данном процессе. Важно отметить, что готовность задается актуальной потребностью личности в чём-либо или социальной необходимостью.

Готовность в педагогике рассматривается как интегрированное понятие, т.е. всегда говорит о непосредственной готовности человека к определённому виду деятельности в процессе образования: например, готовность ребёнка к школе, практическая и теоретическая готовность к педагогической деятельности и т.д.

Готовность к профессиональной самореализации инвалидов определяется совокупностью компонентов и критериев: когнитивно-образовательного,

когнитивно-профессионального, мотивационного, деятельностного компонентов, сформированных на основе осознанного, самостоятельного и адекватного решения о выборе будущей профессиональной деятельности с учётом ограничений своего здоровья. Анализ литературы позволил выявить уровни и этапы готовности к профессиональной самореализации инвалидов с учётом вышеуказанных компонентов.

При низком уровне готовности у инвалида отсутствует стремление к выявлению и раскрытию своего потенциала; достаточно низкий уровень активности и осознанности жизненной позиции, стратегия жизненного пути не осознана, низкий уровень самоконтроля, самосознания, саморефлексии, саморегуляции. Уровень интеллекта слабый, явно выраженная неуверенность в себе, отсутствие готовности к сотрудничеству.

При среднем уровне готовности инвалид зависит от оценки окружающих, тем не менее, он готов ставить перед собой цели, проявлять характер и волевые качества, идти к достижениям, но, в то же время, сохраняются трудности в саморегуляции своей деятельности, инвалиду присуща низкая самооценка и низкий самоконтроль, низкое самоотношение к себе, низкий уровень дипломатичности. Сотрудничество у инвалида проявляется не всегда быстро.

На высоком уровне инвалид стремится к выявлению и раскрытию своих сил и возможностей. Он более активен, смел, целеустремлён. Развита волевые качества, способность к саморефлексии, саморегуляции, достижению, власти, наблюдается устойчивая и адекватная самооценка, свобода, самостоятельность и ответственность выбора для реализации своих возможностей.

Готовность инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ) к профессиональному самоопределению рассматривается как интегративное качество личности, сформированное в процессе профессионального самоопределения и представляющее собой совокупность когнитивного, мотивационного, деятельностного компонентов, которые направлены на осознанное, самостоятельное и адекватное решение о выборе будущей профессиональной деятельности с учётом ограничений своего здоровья.

Таким образом, готовность к профессиональной деятельности состоит из трёх блоков:

– сенсорная организация индивида (показатели, которые отвечают биофизиологическим характеристикам субъекта деятельности);

– показатели, которые отвечают многообразным условиям выполнения трудовой деятельности;

– набор психических свойств, состояний и процессов (психологический уровень).

Классификацию уровней готовности можно представить в следующем варианте:

– высокий (самостоятельность в постановке и решении новых задач, адекватность оценки и самооценки профессионально важных качеств, способность к эффективному решению задач в условиях дефицита времени и т.д.);

– средний (средний уровень проявления проявленных качеств);

– низкий (неумение самостоятельно ставить и решать затруднительные задачи, неадекватная оценка и самооценка профессионально важных особенностей деятельности) [18].

На практике готовность часто рассматривается как междисциплинарное, метапредметное понятие: как совокупность желания и мотива выполнения деятельности, которая включает в себя наличие необходимого минимального опыта для выполнения поставленной задачи и настрой психофизиологических механизмов личности человека. В этой связи готовность целесообразно представить как составную часть способности к деятельности [15].

Готовность инвалида включиться в интеграционные процессы – это отношение к себе, своим действиям, ближайшему окружению и наличие желания быть интегрированным, мотивация к независимой жизнедеятельности.

Учитывая вышеуказанные подходы к определению готовности, для оценки показателей возможности инвалидов с психическими расстройствами и расстройствами поведения, нарушениями функций слуха, зрения и речи, двигательных и других функций, сочетанными и тяжёлыми множественными нарушениями, которые нуждаются в услугах сопровождения, предложена методика использования критериев на основе методологии МКФ с формированием соответствующего набора категорий.

Выводы

Разработанные критерии позволяют дать количественную оценку степени готовности инвали-

дов к сопровождению при получении услуг, включая сопровождаемое проживание.

Полученные данные могут использоваться при разработке индивидуальной программы сопровождения инвалида, направленной на подготовку инвалида к жизни в обществе, его социально-бытовую, социально-средовую и трудовую адаптацию, создание ему специальной обучающей среды для поддержания и дальнейшего формирования (компенсацию/восстановление) навыков,

необходимых для самостоятельного проживания, социального функционирования, адаптацию к окружающему пространству и местной социальной инфраструктуре; содействие расширению коммуникативного и жизненного пространства инвалида, поддержание родственных отношений с учётом личной безопасности и собственных интересов, а также улучшение уровня и качества жизни инвалида и созданий «домашних условий» проживания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Литература/References

- 1 Федеральный закон от 24 ноября 1995 N 181-ФЗ (ред. от 24.04.2020) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации». URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения: 05.12.2021). [Federal Law dated 24 November 1995 N 181-FZ (ed. dated 24.04.2020) "On social protection of disabled people in Russian Federation". URL: <http://www.consultant.ru> (date of reference: 05.12.2021). (in Russ)]
- 2 Об утверждении методических рекомендаций по организации различных технологий сопровождаемого проживания инвалидов, в том числе такой технологии, как сопровождаемое совместное проживание малых групп инвалидов в отдельных жилых помещениях. Приказ Минтруда России от 14 декабря 2017 г. N 847. *Бюллетень трудового и социального законодательства Российской Федерации*. 2018;1. [On approval of methodological recommendations on the organisation of different technologies of assisted living for the disabled, including such a technology as assisted living for small groups of disabled people in separate living quarters. Order of the Russian Ministry of Labour of 14 December 2017. N 847. *Bulletin of Labour and Social Legislation of the Russian Federation*. 2018;1. (in Russ)]
- 3 ГОСТ Р 58263-2018. Национальный стандарт Российской Федерации. Реабилитация инвалидов. Услуги по сопровождению при содействии занятости инвалидов. Утв. и введен в действие приказом Росстандарта от 30 октября 2018 г. N 882-ст. М.: Стандартиформ, 2018. [GOST R 58263-2018. National standard of the Russian Federation. Rehabilitation of persons with disabilities. Support services in facilitating the employment of persons with disabilities. Approved and put into effect by Order of Rosstandart of October 30, 2018 N 882-st. Moscow: Standartinform, 2018. (in Russ)]
- 4 Федеральный закон от 28.12.2013 № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации». URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 05.12.2021). [Federal Law of 28.12.2013 No. 442-FZ "On the basis of social services for citizens in the Russian Federation". URL: <http://www.consultant.ru/> (date of reference: 05.12.2021). (in Russ)]
- 5 Приказ Минтруда России от 27.08.2019 N 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (Зарегистрировано в Минюсте России 18.11.2019 N 56528). [Order of the Ministry of Labour of Russia from 27.08.2019 N 585n "On classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by federal state institutions of medical and social expertise" (Registered with the Ministry of Justice of Russia 18.11.2019 N 56528). (in Russ)]
- 6 Федеральный закон от 03.05.2012 N 46-ФЗ. URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения: 05.12.2021). [Federal Law of 03.05.2012 N 46-FZ. URL: <http://www.consultant.ru> (date of accession: 05.12.2021). (in Russ)]
- 7 О ратификации Конвенции о правах инвалидов «О правах инвалидов». Конвенция ООН от 13 декабря 2006 г. *Собр. законодательства Рос. Федерации*. 2013;6:468. [On ratification of the Convention on the Rights of Persons with Disabilities. United Nations Convention of December 13, 2006. *Collection of legislation of the Russian Federation*. 2013;6:468. (in Russ)]
- 8 Кальгин Ю.А. Современные подходы к формированию психолого-педагогического сопровождения инклюзивного образования инвалидов в вузе. *Вестник Московского государственного лингвистического университета. Образование и педагогические науки*. 2011;622:119–132. [Kalgina Y.A. Modern Approaches to the Formation of Psychological and Pedagogical Support for Inclusive Education of Persons with Disabilities in Higher Education. *Bulletin of the Moscow State Linguistic University. Education and Pedagogical Sciences*. 2011;622:119-132. (in Russ)]
- 9 Об утверждении федерального государственного стандарта государственной услуги по организации сопровождения при содействии занятости инвалидов. Приказ Минтруда России от 3 августа 2018 г. N 518н. *Официальный интернет-портал правовой информации*. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (дата обращения: 05.12.2021). [On Approval of the Federal State Standard of the State Service to Organize Support in Promoting the Employment of Disabled Persons. Order of the Ministry of Labour of Rus-

- sia from August 3, 2018 N 518n. *Official Internet portal of legal information*. URL: <http://www.pravo.gov.ru> (date of reference: 05.12.2021). (in Russ)]
- 10 Закон РФ от 19.04.1991 N 1032-1 «О занятости населения в Российской Федерации». URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 05.12.2021). [Law of the Russian Federation of 19.04.1991 N 1032-1 "On Employment of Population in the Russian Federation". URL: <http://www.consultant.ru/> (date of accession: 05.12.2021). (in Russ)]
- 11 Свищёва И.К., Конева Т.Н. Социальное сопровождение как ресурс повышения интеграционного потенциала инвалида. *Изв. Саратов. ун-та. Сер. Социология. Политология*. 2018;18(3):265–268. [Svishcheva I.K., Koneva T.N. Social Support as a Resource to Increase Integration Potential of the Disabled. *Izv. of Saratov State University. Ser. Sociology. Political Science*. 2018;18(3):265–268. (in Russ)]
- 12 «Конституция Российской Федерации» (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учётом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 N 6-ФКЗ, от 30.12.2008 N 7-ФКЗ, от 05.02.2014 N 2-ФКЗ, от 21.07.2014 N 11-ФКЗ). URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения: 05.12.2021). [Constitution of the Russian Federation" (adopted by popular vote on 12.12.1993) (taking into account the amendments introduced by the RF Laws on amendments to the RF Constitution from 30.12.2008 N 6-FKZ, from 30.12.2008 N 7-FKZ, from 05.02.2014 N 2-FKZ, from 21.07.2014 N 11-FKZ). URL: <http://www.consultant.ru> (date of reference: 05.12.2021). (in Russ)]
- 13 Санжаева Р.Д. Готовность и её психологические механизмы. *Вестник бурятского государственного университета. Образование. Личность. Общество*. 2016;2:6–16. [Sanjaeva R.D. Readiness and its psychological mechanisms. *Bulletin of the Buryat State University. Education. Personality. Society*. 2016;2:6–16. (in Russ)]
- 14 Санжаева Р.Д. Психологическая готовность личности к деятельности как метакатегория. *Образование. Личность. Общество*. 2012;1:127–140. [Sanzhaeva R.D. Psychological readiness of a person for activity as a metacategory. *Education. Personality. Society*. 2012;1:127–140. (in Russ)]
- 15 Равен Д. Компетентность в современном обществе: выявление, развитие и реализация. М.: Когито-Центр. 2002: 218 с. [Raven D. Competence in modern society: identification, development and implementation. Moscow: Kogito-Centre. 2002: 218 p. (in Russ)]
- 16 Постановление Правительства Российской Федерации от 29.03.2019 N 363 (ред. от 28.12.2019) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Доступная среда». URL: <http://www.consultant.ru/> (дата обращения: 05.12.2021). [Decree of the Government of the Russian Federation of March 29, 2019 N 363 (as amended on December 28, 2019) "On Approval of the State Program of the Russian Federation "Accessible Environment". URL: <http://www.consultant.ru/> (date of access: 05.12.2021). (in Russ)]
- 17 Методологические проблемы социальной психологии: сб. статей; отв. ред. Е.В. Шорохова. М.: Наука, 1975: 295 с. [Methodological problems of social psychology: Sat. articles; resp. ed. E.V. Shorokhov. M.: Nauka, 1975: 295 p. (in Russ)]
- 18 Жукова В.Ф. Психолого-педагогический анализ категории «Психологическая готовность». *Известия Томского политехнического университета. Философия, социология и культурология*. 2012;320(6):117–121. [Zhukova V.F. Psychological and pedagogical analysis of the category "Psychological readiness". *Bulletin of the Tomsk Polytechnic University. Philosophy, sociology and cultural studies*. 2012;320(6):117–121. (in Russ)]
- 19 Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022684061. Программа для автоматизированной оценки степени готовности инвалидов и детей-инвалидов к сопровождению при получении услуг / Т.В. Ермоленко, Н.В. Иванова, В.В. Михайлишин, М.В. Рябцев, А.В. Сокуров; ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России. Заявка № 2022684109; дата поступления 11.12.2022; дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 11.12.2022. [Certificate of state registration of the computer program No. 2022684061. Program for automated assessment of the degree of readiness of disabled people and children with disabilities to be accompanied when receiving services / T.V. Ermolenko, N.V. Ivanova, V.V. Mikhailishin, M.V. Ryabtsev, A.V. Sokurov; FGBU FNTsRI im. G.A. Albrecht of the Ministry of Labor of Russia. Application No. 2022684109; date of receipt 11.12.2022; date of state registration in the Register of computer programs 11.12.2022. (in Russ)]
- 20 Ишутина И.С., Ходаковский М.Д., Павлова С.В., Сокуров А.В., Ермоленко Т.В. Исследование показателей активности и участия инвалидов, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания и семьях, на основе положений международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;12(6):170–182. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.OZOZ.2> [Ishutina I.S., Khodakovskii M.D., Pavlova S.V., Sokurov A.V., Ermolenko T.V. Research of indicators of activity and participation of disabled people living in inpatient social service institutions and families based on the provisions of the international classification of functioning, disability and health. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2022;12(6):170–182. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.6.OZOZ.2> (in Russ)]
- 21 Лорер В.В., Павлова С.В., Сокуров А.В., Ермоленко Т.В., Малькова С.В., Ишутина И.С. Развитие ранней помощи детям и их семьям в Российской Федерации. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2022;12(4):109–124. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.OZOZ.3> [Lorer V., Pavlova S.V., Sokurov A.V., Ermolenko T.V., Mal'kova S.V., Ishutina I.S. Development of early care for children and their families in the Russian Federation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health*. 2022;12(4):109–124. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.OZOZ.3> (in Russ)]

Авторская справка**Сокуров Андрей
Владимирович**

доктор медицинских наук, директор Института ранней помощи, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: ansokurov@yandex.ru

ORCID 0000-0002-3736-2895

Вклад в статью 20 % – постановка задач исследования, определение концепции работы

**Ермоленко Татьяна
Валериевна**

кандидат медицинских наук, заместитель директора Института ранней помощи, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: tatvalerm@yandex.ru

ORCID 0000-0002-3903-5417

Вклад в статью 16 % – анализ данных литературы, выделение трендов

**Кожушко Людмила
Александровна**

кандидат медицинских наук, руководитель отдела организации сопровождаемого проживания Института ранней помощи, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: l.timch@mail.ru

ORCID 0000-0003-3291-6606

Вклад в статью 16 % – анализ данных литературы

**Ишутина Инна
Сергеевна**

кандидат медицинских наук, руководитель отдела медицинского обеспечения ранней помощи и сопровождения Института ранней помощи и сопровождения, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: in.ishutina@yandex.ru

ORCID 0000-0002-6640-904X

Вклад в статью 16 % – анализ нормативной базы

**Павлова Стефанида
Васильевна**

кандидат медицинских наук, руководитель отдела ранней помощи детям и их семьям Института ранней помощи и сопровождения, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: stefanida-pavlova@yandex.ru

ORCID 0000-0003-4353-8823

Вклад в статью 16 % – подведение итогов, обсуждение полученных результатов

**Рябцев Михаил
Викторович**

руководитель отдела профессиональной и психологической реабилитации и абилитации инвалидов Института реабилитации и абилитации инвалидов, Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: 6wonder@gmail.com

ORCID 0000-0001-5564-6093

Вклад в статью 16 % – анализ результатов, подготовка выводов

Статья поступила 19.12.2022

Одобрена после рецензирования 26.01.2023

Принята в печать 30.01.2023

Received December, 19th 2022Approved after reviewing January, 26th 2023Accepted for publication January, 30th 2023

Правила для авторов

Все материалы направляются в редакцию журнала строго через форму на сайте <http://vestnik.reaviz.ru>. Редакция не рассматривает материалы, полученные другим путём. Присланные в редакцию статьи должны быть оригинальными. Статьи могут быть представлены только на русском или английском языках. Редакция не принимает статьи, готовящиеся к публикации или уже опубликованные в других изданиях. Статьи и другие материалы должны быть написаны на литературном языке без орфографических и стилистических ошибок, тщательно отредактированы, соответствовать научному стилю речи и научной терминологии, не требовать дополнительного редактирования, либо нуждаться в минимальной правке. Все специальные термины, включая термины на латинском языке, должны точно соответствовать международным номенклатурам терминов: Terminologia Anatomica (TA), Terminologia Histologica (TH) и Terminologia Embryologica (TE), Международной классификации болезней 10-го пересмотра и другим международным терминологическим стандартам биомедицинских наук. Названия растений должны быть приведены в соответствии с Международной номенклатурой водорослей, грибов и растений (Мельбурн – Кодексом, 2011 г.) Международной ассоциации по таксономии растений; названия животных – в соответствии с Международным кодексом зоологической номенклатуры (IV издание, 2000 г.) Международной комиссии по зоологической номенклатуре; названия химических веществ и реактивов – в соответствии с номенклатурой Chemical Abstracts Service Registry Number (CASRN) и (или) Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) и т.д. Не допускается использование в статьях терминов «большой» (ед. ч.), «больные» (мн. ч.), рекомендуются термины «пациент» (ед. ч.) и «пациенты» (мн. ч.).

РУКОПИСЬ

Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в одном из следующих форматов: *.odt, *.doc, *.docx, *.rtf.

Объем полного текста рукописи, в том числе таблицы и список литературы, для оригинальных исследования не должен превышать 25 000 знаков, для лекций и обзоров – 60 000. В случае, когда превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна быть следующей.

РУССКОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Название статьи. Должно быть информативным и достаточно кратким (аббревиатуры не допускаются).

Авторы статьи. При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов (А.В. Иванов, В.Г. Петров, Д.Е. Сидоров). В случае, если в авторском списке

представлено более одного имени, обязательно указание вклада (процент и описание) в данную работу каждого из авторов. Если авторство приписывают группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов (например: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи), фамилии располагаются в порядке уменьшения размера вклада соавторов. Для ответственного за связь с редакцией автора указывается контактная информация (почтовый и электронный адреса и доступный номер телефона, место работы, должность, научная степень и звание). Для всех авторов статьи следует привести идентификатор ORCID (например, <https://orcid.org/0000000207461884>), а также место работы, должность, научную степень и звание.

Название учреждения. Необходимо привести полное официальное название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов. Фамилии первого автора должно соответствовать названию учреждения, упоминаемого также первым.

Резюме статьи должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста реферата для оригинальной статьи – не более 300 слов, для обзора литературы, клинического наблюдения – не более 200 слов. Текст резюме не должен содержать аббревиатур и сокращений, за исключением единиц измерения.

Ключевые слова. Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны по значению и количеству соответствовать друг другу на русском и английском языках.

АНГЛОЯЗЫЧНАЯ АННОТАЦИЯ

Article title. Англоязычное название при соблюдении правил английского языка по смыслу должно полностью соответствовать русскоязычному.

Author names. ФИО необходимо писать так же, как в ранее опубликованных зарубежных работах. Авторам, публикующимся впервые, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

Affiliation. Необходимо указывать официальное англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ eLibrary.ru

Abstract. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной.

Key words. Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной

медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

ПОЛНЫЙ ТЕКСТ (на русском, английском или обоих языках), подписанный всеми соавторами, должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинального исследования, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель и задачи, материал и методы, результаты, обсуждение (дискуссия), заключение, выводы.

Цель исследования – отражает необходимость решения актуального вопроса, вытекающую из содержания введения.

Задачи – последовательное представление этапов клинических, лабораторных и экспериментальных исследований, необходимых для достижения цели.

Введение. Раздел раскрывает актуальность исследования на основании литературных данных, освещает состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации. В конце введения формулируется его цель (см. выше).

Материал и методы. Раздел посвящен информации о включенных в исследование пациентах (приводятся количественные и качественные характеристики больных/обследованных) или экспериментальных животных/устройствах, дизайне исследования, использованных клинических, лабораторных, инструментальных, экспериментальных и прочих методиках, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и лекарств в скобках указываются фирма и страна-производитель. В журнале используются международные непатентованные названия (МНН) лекарств и препаратов. Торговые (патентованные) названия, под которыми препараты выпускаются различными фирмами, приводятся в разделе «Материал и методы», с указанием фирмы изготовителя и их международного непатентованного (генерического) названия.

Результаты – основная часть рукописи. Результаты следует излагать в тексте в логической последовательности, они также могут быть представлены в виде таблиц и иллюстраций. Не допускается дублирование результатов: в тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать или комментировать только наиболее важные из них; в рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией представляются на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Используемые сокращения, кроме общеупотребительных, должны быть обязательно расшифрованы и вынесены в список, размещаемый в начале статьи.

Обозначения химических элементов и соединений, кроме случаев, когда в написании химических формул имеется объективная необходимость, приводятся в тексте словесно.

Латинские названия микроорганизмов приводятся в соответствии с современной классификацией, курсивом. При первом упоминании название микроорганизма дается полно-

стью – род и вид (например, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces lividans*), при повторном упоминании родовое название сокращается до одной буквы (*E. coli*, *S. aureus*, *S. lividans*).

Названия генетических элементов даются в трехбуквенном обозначении латинского алфавита строчными буквами, курсивом (*tet*), а продукты, кодируемые соответствующими генетическими элементами – прописными прямыми буквами (TET).

Обсуждение. Раздел включает в себя интерпретацию результатов и их значимости со ссылкой на ранее опубликованные собственные и работы других авторов. Содержание раздела должно быть четким и кратким. Необходимо выделить новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». Необходимо отметить пределы компетенции исследования и его практическую значимость. В обсуждение можно включить гипотезы и обоснованные рекомендации.

Заключение. В разделе в тезисном плане подводятся итоги проведенного исследования, основанные на проанализированных данных, и выделяются вопросы, требующие дальнейшего решения.

Выводы. Последовательно, с использованием собственных данных, полученных в ходе исследования, отражают результаты решения поставленных задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с правилами оформления пристатейных списков литературы, разработанными в соответствии с рекомендациями PubMed и Scopus (стандарт U.S. National Information Standards Organization NISO Z39.292005 [R2010]). Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке публикационных показателей ее авторов и организаций, где они работают.

В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник следует помещать с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.

В библиографическом описании каждого источника недопустимо сокращать название статьи. Названия англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных PubMed. Если журнал не индексируется в PubMed, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать не следует.

В список цитированной литературы рекомендуется включать работы, опубликованные в течение последних пяти лет.

Не допускаются: ссылки на неопубликованные работы, диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т.д. Ссылки на тезисы докладов конференций, конгрессов, съездов, законы и т.п. могут быть включены в список литературы **только в том случае**, если они доступны и обнаруживаются поисковиками в Интернете – при этом указывается URL и дата обращения.

Ссылки на работы многолетней давности (исключение – редкие высокоинформативные работы), как и на учебники, пособия использовать категорически не рекомендуется.

Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить «и др. (et al.)». Ссылки на иностранные источники должны содержать электронный адрес размещения (PMID) и цифровой идентификатор объекта (DOI), которые определяются на сайтах (<http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>) и (<http://www.crossref.org/guestquery/>) соответственно. Просим обратить внимание на единственно правильное оформление ссылки DOI: Пример. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.4.1>

После ссылки DOI и URL (<http>) точка не ставится!

Все источники (**название** монографии, сборника, журнала) в списке литературы **выделяются курсивом**.

Для обеспечения понимания списка литературы иностранными читателями, а также для обеспечения учета цитирования источников в международных базах данных, необходимо предоставить информация о переводе основных элементов библиографической записи на английский язык. В связи с тем, что английское название для статьи, изначально опубликованной на русском языке, не является основным, оно приводится в квадратных скобках после описания на русском языке. В конце библиографического описания на английском языке в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (In Russ).

Пример:

Семеняго С.А., Жданович В.Н. Анатомические особенности венозного русла голени (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;3(41):53–56. [Semenyago S.A., Zhdanovich V.N. Anatomical features of the leg venous bed (literature review). *Health and ecology problems*. 2014;3(41):53–56. (in Russ)].

Информация о конфликте интересов. Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменению их трактовки. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для

отказа в публикации статьи. Однако выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи. Декларировать конфликт интересов удобно в специальной электронной форме, разработанной ICMJE www.icmje.org/conflictinterest/

Информация о спонсорстве. Необходимо указывать источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

Благодарности. Авторы могут выразить благодарности лицам и организациям, способствовавшим публикации статьи в журнале, но не являющимся ее авторами.

Таблицы следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo и т.д.). Пояснительные примечания при необходимости приводятся под таблицей. Сокращения должны быть перечислены в сноске также под таблицей в алфавитном порядке.

Рисунки (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации в растровом и векторном форматах) должны быть контрастными и четкими. Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ниже приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть более 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. Векторные иллюстрации должны быть экспортированы в формат *.svg или *.eps.

В подписях к микрофотографиям указывается увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала. Ссылки на иллюстрации в тексте обязательны.

Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы, являющейся проспективным исследованием, необходимо указать, подписывали ли участники исследования (волонтеры) информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соот-

ветствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). В ином случае исследование должно удовлетворять принципам Хельсинкской декларации.

Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо (направление в печать, заключение экспертной комиссии или аналогичные им документы) с места работы автора, заверенные печатями и руководителем организации и другими уполномоченными лицами, а также последняя страница текста статьи с подписями всех соавторов и сопроводительное письмо от ответственного автора свободного образца. Кроме того, здесь же приводится информация о том, что рукопись не находится на рассмотрении в другом издании, не была ранее опубликована и содержит полное раскрытие конфликта интересов (если конфликты интересов нет, то пишется «Конфликт интересов не заявляется»). В случае, если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предположительные сроки защиты.

Порядок отзыва (ретрагирования) статьи от публикации

1. Данный документ подготовлен на основе «Правил отзыва (ретрагирования) статьи от публикации» Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ) и описывает порядок устранения нарушений в опубликованных Издательством научных материалах.

2. Отзыв текста от публикации (ретракция) – механизм исправления опубликованной научной информации и оповещения читателей о том, что публикация содержит серьезные недостатки, ошибочные данные, которым нельзя доверять, о случаях дублирующих публикаций (когда авторы представляют одни и те же данные в нескольких публикациях), плагиата и сокрытия конфликтов интересов, которые могли повлиять на интерпретацию данных или рекомендации об их использовании.

3. Основания для отзыва статьи: обнаружение плагиата в публикации, дублирование статьи в нескольких изданиях, обнаружение в работе фальсификаций или фабрикаций (например, подтасовки экспериментальных данных), обнаружение в работе серьезных ошибок (например, неправильной интерпретации результатов), что ставит под сомнение ее научную ценность, некорректный состав авторов (отсутствует тот, кто достоин быть автором; включены лица, не отвечающие критериям авторства), скрыт конфликт интересов (и иные нарушения публикационной этики), перепубликация статьи без согласия автора.

4. Издательство осуществляет ретракцию по официальному обращению автора/коллектива авторов статьи, мотивированно объяснившего причину своего решения, а также по решению редакции журнала на основании соб-

ственной экспертизы или поступившей в редакцию информации.

5. Редакция в обязательном порядке информирует автора (ведущего автора в случае коллективного авторства) о ретракции статьи и обосновывает ее причины. Если автор/авторский коллектив игнорирует сообщения, редакция информирует об этом Совет по этике научных публикаций АНРИ.

6. Статья и описание статьи остаются на интернет-сайте журнала в составе соответствующего выпуска, но на электронную версию текста наносится надпись ОТОЗВАНА/RETRACTED и дата ретракции, эта же помета ставится при статье в оглавлении выпуска. В комментарии к статье указывается причина ретракции (в случае обнаружения плагиата – с указанием на источники заимствования). Механическое удаление статьи из электронной версии журнала и из архива не происходит, тексты отозванных статей остаются там, где они были ранее, с соответствующей пометой.

7. Информация об отозванных статьях передается в Совет по этике научных публикаций АНРИ (для внесения информации в единую базу ретрагированных статей) и в НЭБ (elibrary.ru) (информация о статье и полный текст остаются на elibrary.ru, но дополняются информацией о ретракции. Отозванные статьи и ссылки из них исключаются из РИНЦ и не участвуют при расчете показателей).

8. Оплата за сопутствующие расходы по публикации ретрагированных статей не возвращается.

Авторские права. Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу.

Приватность. Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье
Учредитель: Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»
Главный редактор: академик РАН, д-р мед. наук, профессор Владимир Николаевич Шабалин

Номер 1 (61) 2023, дата выхода в печать 28.02.2023.
Подписной индекс 29154 в объединённом каталоге «Пресса России». Цена свободная.

Адрес издателя и редакции: 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227. Телефон/факс: (846) 333-54-51
Сайт: <http://vestnik.reaviz.ru> Электронная почта: vestnik@reaviz.ru

Свидетельство о регистрации ПИ No ФС77-45784 от 13 июля 2011 г.

Подписано в печать 28.02.2023 г. Формат 60×90 1/8. Гарнитуры Helvetica, Oranienbaum.
Шрифт заголовка DXRussian 1812, © Дмитрий Хорошкин
Бумага офсетная. Печать оперативная. Усл. печ. л. 23,75. Тираж 1000 экз. Заказ 02281.

Отпечатано в типографии ИП И.А. Гапонова
443099, г. Самара, ул. М. Горького, 117/57. Тел. (846) 271-16-56.

© Медицинский университет «Реавиз», 2023