

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE

№ 2 (87) ■ 2023

Учредитель
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург
2023

Главный редактор: МЕЛЬЦЕР А.В., д.м.н., профессор

Editor-in-Chief: A. MELTSER, D.Sc.

Заместители главного редактора — члены редакционного совета:

ВАВИЛОВА Т.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ЧАЩИН В.П., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Deputy Editors:

T. VAVILOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
V. CHASCHIN, D.Sc. (Saint-Petersburg)

Ответственный секретарь:

ЕРАСТОВА Н.В., к.м.н. (Санкт-Петербург)

Executive Editor:

N. ERASTOVA, PhD. (Saint-Petersburg)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АВДЕЕВА М.В., д.м.н. (Санкт-Петербург)
АЛИКБАЕВА Л.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
АРСЕНЬЕВ А.И., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
АСЛАНОВ Б.И., д.м.н. (Санкт-Петербург)
БЕЛЯЕВ А.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)
БИТ-САВА Е.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
БРУСИНА Е.Б., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Кемерово)
ВИШНЯКОВ Н.И., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ГИЛЬМАНОВ А.Ж., д.м.н., профессор (Уфа)
ГОДКОВ М.А., д.м.н., профессор (Москва)
ГУМАНЕНКО Е.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ДУЛАЕВ А.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., профессор (Москва)
КАЛИНИНА Н.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
КУЧМА В.Р., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
ЛУГОВСКАЯ С.А., д.м.н., профессор (Москва)
ЛУЖЕЦКИЙ К.П., д.м.н. (Пермь)
МЕЛЬНИКОВА И.Ю., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
НОВИКОВА В.П., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
СОН И.М., д.м.н., профессор (Москва)
СТАСЕНКО В.Л., д.м.н., профессор (Омск)
ТЕР-ОВАНЕСОВ М.Д., д.м.н., профессор (Москва)
УНГУРЯНУ Т.Н., д.м.н. (Архангельск)
ФЕЛЬДБЛЮМ И.В., д.м.н., профессор (Пермь)
ХОМИНЕЦ В.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ХОТИМЧЕНКО С.А., д.м.н., профессор (Москва)
ЮРЬЕВ В.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
ЯКУБОВА И.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

EDITORIAL BOARD

M. AVDEEVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
L. ALIKBAEVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
A. ARSENIYEV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
B. ASLANOV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
A BELYEV, D.Sc., Corresponding Member of the RAS (Saint-Petersburg)
E. BIT-SAVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
E. BRUSINA, D.Sc., Corresponding Member of the RAS (Kemerovo)
N. VISHNYAKOV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
A.GILMANOV, D.Sc. (Ufa)
M.GODKOV, D.Sc. (Moscow)
E. GUMANENKO, D.Sc. (Saint-Petersburg)
A. DULAEV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
I. ZACHAROVA, D.Sc. (Moscow)
N. KALININA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
V. KUCHMA, D.Sc., Corresponding Member of the RAS (Moscow)
S. LUGOVSKAYA, D.Sc. (Moscow)
K. LUZHETSKY, D.Sc. (Perm')
I. MELNIKOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
V. NOVIKOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)
I. SON, D.Sc. (Moscow)
V. STASENKO, D.Sc. (Omsk)
M. TER-OVANESOV, D.Sc. (Moscow)
T. UNGURYANU, D.Sc. (Arkhangelsk)
I. FELDBLUM, D.Sc. (Perm)
V. KHOMINETS, D.Sc. (Saint-Petersburg)
S. KHOTIMCHENKO, D.Sc. (Moscow)
V. YURYEV, D.Sc. (Saint-Petersburg)
I. IAKUBOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета:

ХУРЦИЛАВА О.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ADVISORY BOARD

Chairman of the editorial council:

O. KHURTSILAVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)

Члены редакционного совета:

ГУРВИЧ В.Б., д.м.н. (Екатеринбург)
ЗАЙЦЕВА Н.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Пермь)
ОНИЩЕНКО Г.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
ПОПОВА А.Ю., д.м.н., профессор (Москва)
РАХМАНИН Ю.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
СЫЧИК С.И., к.м.н. (Минск)

Members of the editorial council:

V. GURVICH, D.Sc. (Ekaterinburg)
N. ZAYTSEVA, D.Sc., Academician of RAS (Perm')
G. ONISCHENKO, D.Sc., Academician of RAS (Moscow)
A. POPOVA, D.Sc. (Moscow)
Yu. RAKHMANIN, D.Sc., Academician of RAS (Moscow)
S. SYCHIK, PhD. (Minsk)

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. При использовании материалов ссылка обязательна.

Адрес редакции: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41,
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России
(Пискаревский пр., д. 47, пав. 32, кафедра профилактической медицины и охраны здоровья).

Контактный телефон: (812) 303-50-00, доб. 8763; e-mail: ProfClinMed@szgmu.ru; сайт: <http://profclinmed.szgmu.ru/>

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-58109 от 20.05.2014

Подписной индекс журнала во Всероссийском каталоге ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС» — 58002

Подписано в печать 22.05.2023 г. Формат 60×84½. Печ. л. 15,0. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ № 135.

СОДЕРЖАНИЕ МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

ГИГИЕНА

Факторы образовательного процесса и их влияние на формирование здоровья школьников в условиях реформирования системы общего образования (научный обзор)

Суворова А.В., Якубова И.Ш., Мельцер А.В., Хурцилава О.Г. 4

Сравнительная характеристика неканцерогенного риска здоровью населения при низкотемпературном и высокотемпературном обезвреживании медицинских отходов

Мироненко О.В., Хурцилава О.Г., Киселев А.В., Федорова Е.А., Обухов Д.А. 13

ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Артродез голеностопного сустава: современное состояние проблемы (научный обзор)

Хоминец В.В., Михайлов С.В., Жумагазиев С.Е., Шуккин А.В. 23

Нарушение субхондрального ремоделирования и активация перекисного окисления липидов в патогенезе ранней стадии остеоартроза

Белова С.В., Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю. 34

Молекулярная субклассификация карцином тела матки: возрастные аспекты

Гавриш Ю.Е., Артемьева А.С., Сидорук А.А., Балтрукова А.Н., Ульрих Е.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. 41

Возможности деэскалации хирургии аксиллярных лимфоузлов у больных раком молочной железы после неoadъювантной химиотерапии (научный обзор)

Курбанова М.Г., Моногарова М.А., Дамения А.О., Бит-Сава Е.М. 55

Эпидемиологические особенности инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, у пациентов онкологического профиля (научный обзор)

Игнатова О.К., Антонова Е.А., Асланов Б.И., Пропастина В.Ю. 61

Микробиом ротовой полости у пациентов, питающихся через гастростому

Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В., Давлетова Л.А., Аль-Харес М.М., Гавшчук М.В., Дудурич В.В., Пак А.А. 68

Влияние пренатального дефицита железа на развитие нервной системы у детей (научный обзор)

Мельникова И.Ю., Чистякова В.Ю. 77

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Перспективы совершенствования организации оказания онкологической помощи на основе SWOT-анализа действующего законодательства (научный обзор)

Курмангулов А.А., Задоркина Т.Г., Кононыхин А.А., Лялина Л.В. 86

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная оценка эффекта антикоагулянтной терапии: сравнительная характеристика теста тромбодинамика и определения анти-Ха активности

Старцева О.Н., Вавилова Т.В., Корнев В.И., Зыбина Н.Н. 97

Усовершенствование методики количественной оценки активности супероксиддисмутазы в эритроцитарной массе крови

Дадали Ю.В., Косман В.М., Фаустова Н.М., Карлина М.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. 103

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ 113

CONTENTS MEDICAL SCIENCE

HYGIENE

Factors of the educational process and their influence on the formation of the health of schoolchildren within the reforming the system of general education (review)

Suvorova A.V., Yakubova I.Sh., Meltser A.V., Khurtsilava O.G. 4

Comparative characteristics of the non-carcinogenic risk to population health during low-temperature and high-temperature disposal of medical waste

Mironenko O.V., Khurtsilava O.G., Kiselev A.V., Fedorova E.A., Obukhov D.A. 13

DIAGNOSIS, TREATMENT, EPIDEMIOLOGY, PREVENTION OF DISEASES

Ankle arthrodesis: current status of the problem (review)

Khominets V.V., Mikhailov S.V., Zhumagaziev S.E., Shchukin A.V. 23

Disorder of subchondral bone remodeling and activation of lipid peroxidation in the early osteoarthritis pathogenesis

Belova S.V., Gladkova E.V., Ulyanov V.Yu. 34

Molecular subclassification of endometrial cancer: age aspects

Gavrish Yu.E., Artemieva A.S., Sidoruk A.A., Baltrukova A.N., Ulrikh E.A., Berlev I.V., Uрманcheeva A.F. 41

Possibilities of deescalating axillary lymph node dissection in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy (review)

Kurbanova M.G., Monogarova M.A., Damenia A.O., Bit-Sava E.M. 55

Epidemiological features of infections caused by polyresistant microorganisms in cancer patients (review)

Ignatova O.K., Antonova E.A., Aslanov B.I., Propastina V.Yu. 61

Oral microbiome in patients feeding through a gastrostomy

Kuznetsova Y.V., Zavyalova A.N., Lisovskii O.V., Davletova L.A., Al-Hares M.M., Gavshchuk M.V., Dudurich V.V., Pak A.A. 68

Effect of prenatal iron deficiency on the development of the nervous system in children (review)

Melnikova I.Yu., Chistyakova V.Yu. 77

PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTH CARE

Prospects for improving the organization of oncological care on the basis of the SWOT-analysis of the current legislation (review)

Kurmangulov A.A., Zadorkina T.G., Kononykhin A.A., Lyalina L.V. 86

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Laboratory evaluation of the anticoagulant therapy effect: comparative characteristics of the thrombodinamics assay and anti-Xa activity measurement

Startseva O.N., Vavilova T.V., Kornev V.I., Zyбина N.N. 97

Improvement of the quantitative assessment methods of superoxide dismutase activity in the erythrocyte mass

Dadali Yu.V., Kosman V.M., Faustova N.M., Karlina M.V., Makarova M.N., Makarov V.G. 103

TO AUTHORS ATTENTION 113

ФАКТОРЫ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ В УСЛОВИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ОБЩЕГО ОБРАЗОВАНИЯ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

А.В. Суворова, И.Ш. Якубова, А.В. Мельцер, О.Г. Хурцилава

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»*

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Реферат

Непрерывное реформирование системы общего образования, продолжающееся более полувека, осуществлялось без учета негативных тенденций в состоянии здоровья детского населения, возрастно-половых морфофункциональных, физиологических и психологических особенностей детей и подростков. Постоянное увеличение объема и трудности изучаемых программ создавало условия для переутомления школьников, пребывания их в состоянии хронического стресса, а успешность обучения учащихся достигалась ценой интенсификации их умственной деятельности в условиях дефицита учебного времени.

В последнее двадцатилетие сформировались дополнительные факторы интенсификации обучения — широкое использование в учебном процессе электронных средств обучения (интерактивных досок, ридеров, персональных компьютеров, ноутбуков, смартфонов) и системы Интернета, неконтролируемое использование которых способствует не только нарастанию школьно-обусловленной патологии, но также повышению уровня агрессивности, тревожности, враждебности, формированию социального стресса и снижению стрессоустойчивости организма.

Актуальность тем научных исследований в гигиене детей и подростков в ближайшее десятилетие обосновано необходимостью разработки гигиенических требований к условиям безопасного для здоровья и эффективного для процесса обучения использования электронных средств обучения и дистанционных технологий, разработки технологий здоровьесбережения при переходе к современным цифровым технологиям в системе общего образования.

Ключевые слова: общее образование, реформы, образовательный процесс, состояние здоровья школьников, физическое развитие, группы здоровья, углубленный медицинский осмотр, электронные образовательные и информационные ресурсы, дистанционные образовательные технологии.

Введение

Образовательный процесс в современной школе характеризуется сложностью, разнообразием учебных программ и технологий обучения, значительным объемом информационной нагрузки, высоким уровнем трудности осваиваемых дисциплин, использованием электронных средств обучения, интенсификацией учебной деятельности [2,3,4,9,12,17].

Значительное влияние на формирование здоровья учащихся в процессе учебной деятельности оказывает совокупность факторов образовательного процесса: условия внутришкольной среды, организация и режим обучения, объем учебной нагрузки и др. [1, 2, 6, 11]. Вместе с тем научными исследованиями доказано преобладающее влияние организации учебного процесса на функциональное состояние, физическое и психическое здоровье детей и подростков [1, 2, 6].

Особенности организации обучения школьников в условиях реформирования общего образования

В ходе реформы общеобразовательной и профессиональной школы (1984 г.)¹ на фоне обучения учащихся по единому учебному плану и единым учебным программам органами и учреждениями образования была осуществлена значительная работа по перестройке образовательного процесса

школьников, вследствие которой ускорился темп освоения образовательных программ, повысился уровень их трудности, внедрены технические средства обучения, изменилась организация трудового воспитания, обучения и профессиональной ориентации учащихся.

Несмотря на существенные преобразования в школьном образовании в эти годы, в условиях единых требований к учебным программам и результатам их освоения, у школьников преобладала репродуктивная учебная деятельность, для которой характерны в основном алгоритмические действия или действия по точно описанным правилам в хорошо известных условиях².

В конце 80-х — начале 90-х годов XX века в нашей стране, наряду со школами, появились новые виды общеобразовательных учреждений (лицеи, гимназии), ориентированные на углубленное профильное обучение школьников по избираемым ими предметным областям с целью дальнейшего обучения в вузе.

Кардинальные изменения в сфере образования произошли в связи с вступлением в силу с 01.09.2013 г. Федерального закона № 273 «Об образовании в Российской Федерации»³ и нового поколения Федераль-

¹Овчинников А.В. О реформе советской школы 1984 г. / А.В. Овчинников // Пространство и Время. — 2014. — № 4(18). — С. 190–194.

²Селевко Г.К. Энциклопедия образовательных технологий / Г. К. Селевко. — М.: НИИ школьных технологий, 2006. — 816 с

³Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ. — М., 2012

ных государственных образовательных стандартов общего образования, которые поставили задачу по созданию сети школ, реализующих экспериментальные и инновационные программы для отработки новых технологий, содержания обучения и воспитания с целью повышения качества образования обучающихся. При реализации школьных образовательных программ в условиях высокого уровня трудности и объема содержания на фоне постоянного ухудшающегося здоровья детей и подростков в школах массово стали внедряться инновационные образовательные технологии, направленные на формирование образовательных компетенций и раскрытие личностного потенциала учащихся [9].

В данных условиях необходимым условием успешного овладения школьниками учебных программ явилось умение самостоятельно добывать и обрабатывать необходимую информацию, критически мыслить, непрерывно учиться⁴. В связи с этим в практику общеобразовательных школ взамен репродуктивных, вербальных методов обучения стали внедряться новые образовательные технологии, направленные на повышение эффективности образовательного процесса, активное усвоение знаний, расширение самообразования, создание условий для реализации личностного потенциала учащихся⁵.

Новые образовательные технологии нацелены преимущественно на творческую, продуктивную деятельность школьников. В отличие от репродуктивной, в процессе продуктивной учебной деятельности ученик всегда генерирует новую информацию, отличную от содержащейся в учебнике. При этом создание новой информации всегда опирается на предшествующий опыт в поисковой деятельности⁶.

Вступление в силу Федерального Закона №273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» и утверждение Федеральных государственных образовательных стандартов: начального общего (2009 г.)⁷, основного общего (2010 г.)⁸, среднего общего (2012 г.)⁹ образования законодательно закрепило требование по использованию современных образовательных технологий в процессе обучения и воспитания школьников.

⁴Бершадский М.Е. Иллюзии и реальность технологического подхода в образовании / М. Е. Бершадский // Школьные технологии. — 2012. — № 2. — С. 59 — 65

⁵Гигиенические проблемы реформирования школьного образования / М.И. Степанова, Н.Н. Куинджи., А.Г. Ильин, З.И. Сазанюк, И.К. Рапопорт, И.В. Звездина, М.А. Поленова // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1 — С. 40 — 44.

⁶Современные образовательные технологии: [учеб. пособие] /Л. Л. Рыбцова и др.; под общ. ред. Л. Л. Рыбцовой ; М-во образования и науки Рос. Федерации, Урал. федер. ун-т. — Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2014. — 92 с.

⁷Об утверждении и введении в действие Федерального государственного образовательного стандарта начального общего образования // Приказ Минобрнауки РФ от 06.10.2009 г. № 373. — М., 2009.

⁸Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта основного общего образования // Приказ Минобрнауки РФ от 17.12.2010 г. № 1897. — М., 2010.

⁹Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта среднего общего образования // Приказ Минобрнауки РФ от 17.05.2012 г. № 413. — М., 2012.

Происходит изменение роли участников образовательного процесса. В традиционной системе преподаватель транслирует, а ученик получает готовую информацию. В новой системе образования учитель организует деятельность обучающегося, который в свою очередь осуществляет поиск, выбор, анализ, систематизацию и презентацию информации¹⁰.

В ст. 28 Федерального Закона от 30.03.1999 г. №52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»¹¹ закреплено, что использование педагогических инноваций в учебно-воспитательном процессе школьников возможно только при отсутствии их неблагоприятного действия на организм детей и подростков.

На разных этапах реформы школьного образования гигиенистами велись исследования по изучению влияния разных форм, методов, технологий обучения на функциональное состояние и здоровье учащихся.

Сравнительная гигиеническая оценка технологии развивающего обучения младших школьников (1-4 классов), проведенная различными исследованиями, показала, что более благоприятное для здоровья являются образовательные программы, которые способствуют развитию умственной работоспособности учащихся при меньшем напряжении регуляторных систем организма^{12, 13}.

Вместе с тем, в образовательной среде существуют разные подходы и к методикам обучения и воспитания. Так, помимо общепринятой школьной программы, имеются и образовательные технологии с индивидуальным подходом к личности каждого ребенка (вальдорфская методика воспитания), предполагающая обучение в комфортной обстановке, похожей на семейную. Такая безоценочная модель образования и несоответствие общепринятой школьной программы в первые годы обучения компенсируется отсутствием стресса от оценок и комфортной обстановкой для ребёнка.

Исследованием Гавриловой Ю. А. (2008)¹⁴ проведена оценка состояния здоровья и функционального состояния организма школьников 1–8 классов, обучающихся по такой педагогической системе, в динамике учебного года в сравнении со сверстниками из общеобразовательной школы, которое по-

¹⁰Ильин Г.Л. Педагогическая технология и педагогическое мастерство // Школьные технологии. — 2005. — № 5. — С. 4–9.

¹¹Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ. М., 1999.

¹²Ляпина А.В. Гигиеническая оценка программ развивающего обучения Д. Б. Эльконина — В. В. Давыдова и Л. В. Занкова в начальной школе: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.07 / Ляпина Алла Владимировна. Ростов-на-Дону, 2005. 23 с.]

¹³Струч С.В. Состояние здоровья и метаболические параметры иммунокомпетентных клеток у первоклассников при разном уровне информационных нагрузок: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.09, 03.00.13 / Струч Светлана Васильевна. — Красноярск, 2005. — 24 с.

¹⁴Гаврилова Ю.А. Состояние здоровья школьников, обучающихся в системе Вальдорфской педагогики и прогнозирование его нарушений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Гаврилова Юлия Александровна. Иваново, 2008. 23 с.

казало, что у школьников из Вальдорфской школы в 2 раза чаще наблюдалось гармоничное физическое развитие, существенно реже формировалась хроническая патология по мере взросления детей. Значительно меньшая доля учащихся по сравнению со сверстниками из общеобразовательной школы имели показатели, свидетельствующие об ухудшении вегетативного обеспечения учебной деятельности, внимания и психологического состояния.

Необходимо отметить, что изучение напряженности учебной деятельности является достаточно сложным в гигиене детей и подростков, стандартных методик нет, поскольку дети не просто учатся, они параллельно растут, и развиваются, процессы, которые происходят в детском организме в условиях школьного обучения еще не все измерены. Есть исследования, посвященные изучению трудности предметов, их влияния на утомляемость детей^{15, 16, 17} [1].

Исследования, целью которых является изучение показателей здоровья детей, обучающихся по «обычным» программам, как правило, представляют собой сравнительный анализ показателей состояния здоровья в различных образовательных учреждениях^{18, 19}.

Значительно реже уделяется внимание изучению функциональных реакций в структуре учебного дня, недели, месяца, четверти и учебного года. Практически не проводятся в настоящее время лонгитудинальные исследования, кроме того имеются сложности при самом отборе детей для проведения таких исследований. Дети, обучающиеся по «обычным» программам, испытывают значительное утомление, как правило, тем большее, чем более успешно осваиваются образовательные дисциплины [15,18].

Таким образом, в период, предшествовавший принятию ФГОС (до 2009 года) использование в

учебном процессе школьников личностно-ориентированной педагогической технологии в сочетании с увеличенной двигательной активностью, сбалансированным питанием и фитотерапией способствовало адекватному функционированию сердечно-сосудистой и дыхательной систем у 90–100% учащихся, обменных процессов у 53–66% детей²⁰.

С принятием ФГОС основного общего образования в 2010 году было положено начало использованию информационно-образовательной среды с применением информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) и дистанционное взаимодействие всех участников образовательных отношений. В ФГОС нового поколения 2021 года²¹ предусмотрена не только «возможность использования современных ИКТ в реализации программы основного общего образования», но и «использование имеющихся средств обучения и воспитания в электронном виде, электронных образовательных и информационных ресурсов». Сложная ситуация в системе общего образования, возникшая в период 2019–2021 года в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 потребовала тотального перехода школьного образования на дистанционные образовательные технологии. В последние годы появилась целая серия публикаций, посвященных изучению влияния электронной информационной образовательной среды на здоровье детей [3,10,14,22].

С одной стороны, применение цифровых образовательных ресурсов в учебном процессе, позволяет не только увеличить объем информации, сообщаемой ученику на уроке, более активно по сравнению с обычными занятиями организовать познавательную деятельность, но и оказывать воздействие на такие психологические процессы, как восприятие, мышление, запоминание, усвоение учебного материала [12], с другой, при дистанционном обучении наблюдается недостаток общения (что сказывается на речи учащихся), снижение двигательной активности, повышение нагрузки на орган зрения и опорно-двигательный аппарат, снижение количества письменных заданий (что ведет к утрате навыков письменной речи), плагиат. Длительное нахождение у компьютера вредно для здоровья учащихся [9,13,14,16].

Исследованиями [4] показано, что школьники в подавляющем большинстве ежедневно используют различные ИКТ с применением гаджетов (компьютер, ноутбук, планшет, мобильный телефон, электронная книга, аудиоплеер). Активное использование гаджетов приводит к практически тотальному несоответствию обязательным требованиям организации компонентов режима дня (сон, двигательная активность, прием пищи), отсутствию активных форм отдыха в выходные, праздничные дни и во время каникул.

¹⁵Александрова И.Э. Новая шкала трудностей учебных предметов как инструмент гигиенической регламентации школьных нагрузок / И.Э. Александрова, М.И. Степанова // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2007. № 9. С. 21.

¹⁶Гигиеническая оценка инновационных способов составления расписания уроков в школе /М.И. Степанова, З.И. Сазанюк, М.А. Поленова, А.С. Седова, И.Э. Александрова, И.П. Лашнева, Т.В. Шумкова // Гигиена и санитария. 2012. Т. 91. № 1. С. 64–66.

¹⁷Александрова И.Э. Оптимизация гигиенической оценки учебного расписания в школе / И.Э. Александрова //Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2015. № 8 (269). С. 24–27.

¹⁸Санитарно-гигиеническое благополучие и здоровье учащихся в образовательных учреждениях с разной интенсивностью учебного процесса / Е.С. Богомоллова, М.В. Шапошникова, Н.В. Котова, Е.А. Олюшина, М.В. Ашина, Т.В. Бадеева, С.Н. Ковальчук, Н.В. Короленко // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2014. № 11 (260). С. 20–23.

¹⁹Состояние здоровья учащихся общеобразовательных организаций в условиях разной наполняемости классов коллективов / Котова Н.В., Богомоллова Е.С., Рахманов Р.С., Кузмичев Ю.Г., Федотова И.В., Трошин В.В., Бадеева Т.В., Ашина М.В., Шапошникова М.В., Олюшина Е.А., Писарева А.Н., Киселева А.С. // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. 2016. № 3 (276). С. 53–56.

²⁰Личностно ориентированное обучение детей и подростков: проблемы и пути решения / Виравова А.Р. [и др.]. М.: Пробел–2000, 2006. 436 с.: ил.

²¹Федеральный государственный образовательный стандарт основного общего образования. Утвержден приказом Министерства просвещения Российской Федерации от 31 мая 2021 г. N 287

Активное использование цифрового образовательного контента в школьном обучении рассматривается как серьезный фактор риска здоровью детей, поскольку гигиенически нерационально оформленный учебный материал, предъявляемый на экранах, вызывает дискомфорт зрительного анализатора после работы с ним. Гигиеническая оценка и экспертиза используемых и разрабатываемых цифровых образовательных контентов должна проводиться по показателям текстового, цветового, иллюстративного оформления и дизайна электронного образовательного материала [10, 21, 22, 23].

Таким образом, анализ проведенных результатов исследований свидетельствует о том, что особенностью организации обучения современных школьников является использование в учебном процессе новых образовательных технологий, направленных на индивидуализацию траектории обучения, повышение интереса к учебе, развитие личности учащихся и их творческих способностей. Инновационные технологии обучения школьников в настоящее время внедряются в подавляющем большинстве общеобразовательных организаций, однако гигиеническое обоснование их использования имеет ограниченный перечень технологий. Наряду с положительными характеристиками новых технологий по снижению напряженности учебного процесса, они также чаще приводят к переутомлению учащихся, напряжению функциональных систем организма и формированию патологических отклонений.

Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков на разных этапах реформирования школьного образования

Школьный этап обучения совпадает с периодом роста и развития, формированием личности ребенка, именно в это время его организм наиболее чувствителен к воздействию как благоприятных, так и неблагоприятных факторов окружающей среды. Большую часть дня (более 70% времени) учащиеся проводят в стенах образовательного учреждения, поэтому от комфортности пребывания ребенка в школе зависит состояние его физического и психического здоровья, функциональные возможности и успешность обучения [1, 2, 8].

Результатами научных исследований показано, что попытки реформирования школьного образования без гигиенического обоснования безопасности для здоровья негативно отражались на состоянии здоровья детей и подростков^{22, 23, 24}. За последние десятилетия наблюдается отчетливая тенденция снижения численности абсолютно здоровых школьников и увеличение численности учащихся, страда-

ющих хроническими заболеваниями и функциональными отклонениями, причем как в младших, так и в старших классах [18].

По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН, за 11-летний период наблюдения за состоянием здоровья московских школьников с 1-го по 11-й класс установлено его прогрессивное ухудшение. В 1-м классе к I группе здоровья, то есть к абсолютно здоровым, было отнесено 4,3% наблюдаемых школьников, а к концу школы таких учащихся не было вовсе, на 10% уменьшилась количество детей, отнесенных ко 2-й группе здоровья с 44,4% до 34,0% и одновременно увеличилось число детей, имеющих хронические заболевания в стадии компенсации и отнесенных к III группе здоровья (с 51,3% до 61,4%), и с IV группой здоровья, то есть с хроническими болезнями в стадии субкомпенсации (с 0 до 4,6%) [15].

За 30-летний период наблюдения выявлено 3-кратное увеличение уровня патологической пораженности нижегородских школьников²⁵. Статистически значимый рост показателя отмечен по всем классам болезней, но особенно по классам: врожденные аномалии (в 38,7 раза), болезни системы кровообращения (в 35,5 раза), болезни мочеполовой системы (в 27,7 раза), болезни органов пищеварения (в 12,0 раз), болезни кожи и подкожной клетчатки (в 7,6 раза), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 3,9 раза). Изменения произошли и в структуре заболеваемости учащихся по данным углубленных медицинских осмотров: если в 1980 году первые ранговые места занимали болезни органов дыхания (21,9%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (21,4%), болезни эндокринной системы (14,2%), болезни глаза (13,7%), то в 2012 году на первое место переместились болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (25,6%), на второе — болезни органов пищеварения (21,5%), далее — заболевания эндокринной системы (8,5%) и болезни дыхательной системы (6,7%).

Негативные тенденции показателей состояния здоровья отмечены в ходе лонгитудинальных исследований, проведенных в Санкт-Петербурге. В период реформирования системы общего образования на протяжении 1994–2019 гг. установлена тенденция к росту общей и первичной заболеваемости по обращаемости детского и подросткового населения Санкт-Петербурга [18]. Следует отметить, что в период 1994–2014 гг. и 2014–2019 гг. наибольший темп прироста (по 5-леткам) и общей, и первичной заболеваемости детей установлен по классам болезней: новообразования (31,8–126% и 30,7–171,6% соответственно), системы кровообращения (6,6–92,6% и 3,0–97,9% соответственно), костно-мышечной системы (22,5–65,1% и 30,7–54,0% соответственно), мочеполовой системы (5,7–30,6% и 8,1–55,2% соответственно). В результате в 2019 году общая заболеваемость детей зарегистрирована на

²² Куинджи Н.Н. Современная технология обучения школьников и ее влияние на здоровье / Н. Н. Куинджи, М. И. Степанова // Гигиена и санитария. 2000. № 1. С. 40–44.

²³ Дубкова Н.В. Состояние здоровья девочек пубертатного возраста в зависимости от уровня учебной нагрузки и двигательной активности / Н. В. Дубкова // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. — 2006. № 3(7). С. 35–39.

²⁴ Сравнительный анализ состояния здоровья старшеклассников в школах Санкт-Петербурга с углубленным содержанием образования на рубеже веков / А. В. Суворова, И. Ш. Якубова, Т. С. Чернякина, Л. Т. Блинова // Уральский медицинский журнал. — 2012. — № 08 (100). — С. 94–98.

²⁵ Динамика состояния здоровья городских школьников (1980 — 2012 гг.) / Е. С. Богомолова, Ю. Г. Кузмищев, Н. В. Котов [и др.] // Медицинский альманах. 2014. № 2 (32). С. 88–91.

уровне 3142,5‰, а первичная — на уровне 2407,8‰, что составило соответственно 185,0% и 176,2% к показателю 1994 года.

Нарастание школьнообусловленной патологии установлено также в ходе анализа показателей патологической пораженности школьников Санкт-Петербурга. Динамика численности детей до 14 лет с пониженной остротой зрения характеризовалась тенденцией роста с 65,4 на 1000 осмотренных в 1996 г. до 103,3 на 1000 в 2015 г. Следует отметить, что за анализируемый период численность лиц с пониженной остротой зрения увеличивалась по мере взросления детей. Наиболее высокие уровни показателя (105,9–184,0 на 1000) регистрировались у детей при переходе к предметному обучению (4–5 классы) Это более чем в 1,5 раза выше уровней показателя у детей перед поступлением в школу [18].

Физическое развитие школьников также претерпело существенные изменения во всех возрастных группах. В начальных классах у девочек ведущим отклонением является дефицит массы тела, доля которого особенно велика у первоклассниц и выпускниц начальной школы, у мальчиков, напротив, наиболее частым отклонением физического развития является избыточная масса тела. Выявлена высокая степень выраженности жировой и слабость мышечной компоненты, что нередко приводит к экзогенно-конституциональному ожирению [5,7].

Наблюдается неуклонная тенденция снижения силовых возможностей школьников, особенно старшей возрастной группы. У современных выпускников школ значение силы сжатия кисти ниже, чем у сверстников в 70-х годах прошлого века в среднем на 14 кг у юношей и на 11 кг у девушек. Причем у девушек отмечается выраженное снижение показателей с возрастом (от 15 к 18 годам на 3,5 кг), что рассматривается как нарушение биологического развития²⁶.

Показатели, характеризующие физическую работоспособность и физическую подготовленность, у современных школьников значительно (на 20–25%) ниже, чем у их сверстников 80–90-х годов, вследствие чего среди выпускников школ около половины мальчиков и до 75% девочек не в состоянии выполнять нормативы физической подготовленности²⁷.

Умственная работоспособность, являющаяся одним из интегральных показателей функционального состояния организма школьников, имеет решающее значение для успешной учебной деятельности. Уровень и динамика умственной работоспособности учащихся тесно связаны с функциональной зрелостью центральной нервной системы, других физиологических систем и состоянием здоровья.

²⁶Комплексная оценка состояния здоровья городских школьников по данным углубленных медицинских осмотров (1980 — 2015 года) / Е. С. Богомолова, Ю. Г. Кузмичев, Т. В. Бадеева [и др.] // Медицинский альманах. 2015. № 2 (37). С. 63–66.

²⁷Критерии адаптации подростков к факторам внутришкольной среды / Е. С. Богомолова, Ю. Г. Кузмичев, М. В. Шапошникова [и др.] // Здоровье и окружающая среда. 2014. № 24. С. 105–109.

Сравнительный ретроспективный анализ умственной работоспособности современных школьников 5–9 классов и сверстников 90-х годов XX века свидетельствовал об ухудшении функциональных возможностей учащихся и большей утомительности для них учебной деятельности в настоящее время. Рядом исследований было выявлено уменьшение доли школьников с высоким исходным уровнем умственной работоспособности в 1,5 раза ($p < 0,01$), значимое увеличение количества учащихся с заметным и выраженным утомлением после учебных занятий²⁸.

Большой объем обязательной и дополнительной учебной нагрузки вынуждает учащихся нарушать принципы организации режима дня: сокращается или полностью исключается дневной активный отдых на воздухе, до минимума доводится продолжительность ночного сна и двигательной активности [1]. Длительное пребывание в таких условиях способствует «закреплению» негативных сдвигов в физиологических реакциях организма, что способствует низкой стрессоустойчивости организма, высокому уровню непродуктивной нервно-психической напряженности, формированию невротических расстройств с последующей клинической манифестацией, нарушением деятельности сердца, желудочно-кишечного тракта, других органов и систем [5].

Установлено, что у старшеклассников в 4–5 раз возрастает частота функциональных нарушений зрительного анализатора, костно-мышечной системы, психоневрологической сферы по сравнению с младшими школьниками [19]. Кроме того, у выпускников школ наблюдается высокая распространенность повышенного и высокого уровней артериального давления, вегетососудистой дистонии, неврозов [5,20].

В школах с новыми формами организации учебного процесса к концу учебного года старшеклассники чаще жаловались на состояние здоровья, особенно часто предъявляли жалобы неврастенического характера, наблюдалось ухудшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы, снижение уровня неспецифической резистентности, умственной работоспособности учащихся. Доказано, что высокая успеваемость по профилирующим предметам достигалась за счет ухудшения здоровья учащихся [17].

Исследованиями последних лет установлено, что длительная работа за компьютером, малоподвижный образ жизни в условиях дистанционного обучения оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье старшеклассников, и в первую очередь страдает опорно-двигательный аппарат: 61 % обучающихся отмечает участвовавшие боли в спине, 59 % — боли в шее, 32 % — боли в запястьях ($p < 0,05$). Неподвижное нахождение ребенка в одной позе увеличивает статическую нагрузку на мышцы спины,

²⁸Сравнительный анализ динамики умственной работоспособности старшеклассников в условиях интенсивной учебной деятельности / А. В. Суворова, Т. С. Чернякина, И. Ш. Якубова, Л. Т. Блинова // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 2 (43). С. 91–95.

способствуя формированию различных нарушений осанки [3].

Заключение

Таким образом, реформирование системы образования, осуществлялось в последнее время без учета негативных тенденций в состоянии здоровья детского населения, возрастно-половых морфофункциональных, физиологических и психологических особенностей детей и подростков. Постоянное увеличение объема и трудности изучаемых программ создавало условия для переутомления школьников, пребывания их в состоянии хронического стресса, а успешность обучения учащихся достигалась ценой интенсификации их умственной деятельности в условиях дефицита учебного времени.

В последнее двадцатилетие сформировались дополнительные факторы интенсификации обучения — широкое использование в учебном процессе электронных средств обучения (интерактивных досок, ридеров, персональных компьютеров, ноутбуков, смартфонов) и системы Интернета, неконтролируемое использование которых способствует не только нарастанию школьно-обусловленной патологии, но также повышению уровня агрессивности, тревожности, враждебности, формированию социального стресса и снижению стрессоустойчивости организма [1, 2, 3, 4, 8, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 20].

Актуальность тем научных исследований в области гигиены детей и подростков в ближайшее десятилетие обосновано необходимостью разработки гигиенических требований к условиям безопасного для здоровья и эффективного для процесса обучения использования электронных средств обучения и дистанционных технологий, разработки технологий здоровьесбережения при переходе к современным цифровым технологиям в системе общего образования.

Гигиенические исследования, целью которых должно быть обоснование профилактических программ, направленных на минимизацию школьно-обусловленной патологии, связанной с образовательным процессом, на современном этапе в условиях цифровизации образования требуют глубокого научного анализа изучения воздействия ведущих факторов риска, таких как: трудность, напряженность и продолжительность учебной деятельности, гиподинамия, минимизация здоровьесберегающих компонентов режима дня, с последующей их регламентацией.

Список литературы / References

1. Александрова И.Э. О взаимосвязи показателей утомляемости учащихся с факторами урока и школьного расписания / И.Э. Александрова // Здоровье населения и среда обитания. — 2017. — №8 (293). — С. 24–26. [Aleksandrova I.E. On the relationship between indicators of student fatigue with the factors of the lesson and school schedule / I.E. Aleksandrova // Zdorov'e naselenija i sreda obitanija = Public Health and Life Environment — PH&LE, 2017, no. 8 (293), pp. 24–26. (In Russian)]
2. Гигиеническая оценка инновационной педагогической системы начального обучения / М.И. Степанова, Н.О. Березина, И.П. Лашнева, Т.В. Шумкова // Здоровье населения и среда обитания. — 2018. — № 8 (305). — С.

44–46. [Hygienic assessment of the innovative pedagogical system of primary education / M. I. Stepanova, N. O. Berezina, I. P. Lashneva, T. V. Shumkova Zdorov'e naselenija i sreda obitanija = Public Health and Life Environment — PH&LE, 2018, no. 8 (305), pp. 44–46. (In Russian)]

3. Гигиенические аспекты дистанционного образования обучающихся / Е.С. Богомолова, Т.В. Бадеева, Н.В. Котова, Е.О. Максименко, Е.А. Олюшина, К.А. Лангуев // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. — №3. — С.35–39. [Hygienic aspects of distance education for students / E.S. Bogomolova, T.V. Badeeva, N.V. Kotova, E.O. Maksimenko, E.A. Olyushin, K.A. Languev // Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja = Questions of school and university medicine and health, 2020, no. 3, pp. 35–39. (In Russian)]

4. Гигиенические проблемы использования информационно-коммуникационных технологий школьниками и студентами / Н.А. Скоблина, О.Ю. Милушкина, А.А. Татаринчик, Д.М. Федотов // Здоровье населения и среда обитания. — 2017. — № 9 (294). — С. 52–55. [Hygienic problems of the use of information and communication technologies by schoolchildren and students / N.A. Skoblina, O.Yu. Milushkina, A.A. Tatarinchik, D.M. Fedotov // Zdorov'e naselenija i sreda obitanija = Public Health and Life Environment — PH&LE, 2017, no. 9 (294), pp. 52–55. (In Russian)]

5. Гончарова Г.А. Соотношение дисгармоничности физического развития и состояния нервно-психического здоровья учащихся на протяжении школьного обучения / Г.А. Гончарова, Н.А. Скоблина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2019. — № 77. — С. 8–11. [Goncharova G.A. Correlation between the disharmony of physical development and the state of neuropsychic health of students during school education / G.A. Goncharova, N.A. Skoblina // Nauchno-meditsinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja = Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region, 2019, no. 77, pp. 8–11. (In Russian)]

6. Гун Г.Е. Здоровье учащихся образовательной организации и отрицательно влияющие на него факторы / Г.Е. Гун // Образование: Ресурсы развития. Вестник ЛОИРО. — 2018. — № 1. — С.28 — 33. [Gun G.E. Health of students in an educational organization and negative factors affecting it / G.E. Gun // Obrazovanie: Resursy razvitija. Vestnik LOIRO = Education: Development Resources. Bulletin of LOIRO, 2018, no. 1, pp. 28 — 33. (In Russian)]

7. Динамика физического развития детей и подростков города Волгограда в 1976–2016 гг. / Н.И. Латышевская, В.В. Яцышен, Л.А. Давыденко, Т.Л. Яцышена // Гигиена и санитария. — 2018. — № 97 (9). — С. 844–847. [Dynamics of the physical development of children and adolescents in the city of Volgograd in 1976–2016 / N.I. Latyshevskaya, V.V. Yatsyshen, L.A. Davydenko, T.L. Yatsyshena // Gigena i sanitarija = Hygiene and sanitation, 2018, no. 97 (9), pp. 844–847. (In Russian)]

8. Ефимова Н.В. О влиянии факторов окружающей среды и образа жизни на формирование синдрома вегетативной дисфункции у школьников / Н.В. Ефимова, И.В. Мыльникова // Гигиена и санитария. — 2019. — № 98 (1). — С. 76 — 81. [Efimova N. V. On the influence of environmental factors and lifestyle on the formation of autonomic dysfunction syndrome in schoolchildren / N. V. Efimova, I. V. Mylnikova // Gigena i sanitarija = Hygiene and Sanitation, 2019, no. 98 (1), pp. 76 — 81. (In Russian)]

9. Здоровьесберегающее личностно-ориентированное образование в современных условиях: традиции, опыт,

перспективы развития: Практикоориентированная монография / Под ред. проф., д.м.н. А.Р. Виравовой, проф., к.п.н., доцента О.А. Шклярской. — Москва: Пробел-2000, 2021. — 248 с.: ил. [*Health-saving personality-oriented education in modern conditions: traditions, experience, development prospects: Practice-oriented monograph* / Ed. prof., d.m.s. A.R. Virabova, prof., candidate of pedagogical sciences, associate professor O.A. Shklyarova, Moscow: Probel-2000, 2021, 248 p.: ill. (In Russian)]

10. Кучма В.Р. Научно-методические основы гигиенической оценки и экспертизы цифровых образовательных контентов / В.Р. Кучма, О.И. Янушанец, Н.А. Петрова // Гигиена и санитария. — №10 (100). — 2021. — С.1035-1042. [*Kuchma V.R. Scientific and methodological foundations of hygienic assessment and examination of digital educational content* / V.R. Kuchma, O.I. Yanushanets, N.A. Petrova // *Gigiena i sanitarija = Hygiene and sanitation*, №10 (100), 2021, pp. 1035-1042. (In Russian)]

11. Лапонова Е.Д. Гигиеническая оценка умственной работоспособности и эмоционального состояния учащихся разного пола 5-9 классов на уроках с разной временной продолжительностью использования персонального компьютера / Е.Д. Лапонова // Здоровье населения и среда обитания. — 2018. — №8 (305). — С. 31–38. [*Laponova E.D. Hygienic assessment of mental performance and emotional state of students of different sexes in grades 5-9 in lessons with different time durations of using a personal computer* / E.D. Laponova // *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija = Public Health and Life Environment* — PH&LE, 2018, no. 8 (305), pp. 31–38. (In Russian)]

12. Осипова О.П. Цифровая грамотность как феномен современной педагогической науки и практики / О.П. Осипова, Н.А. Ломоносова // Современные векторы развития образования: актуальные проблемы и перспективные решения: Сб. науч. тр. / XI Междунар. науч.-практ. конф. «Шамовские педагогические чтения научной школы Управления образовательными системами» (25 янв. 2019 г.): В 2 ч. Ч. 1. М.: 5 за знания, 2019. С. 23–26 [*Osipova O.P. Digital literacy as a phenomenon of modern pedagogical science and practice* / O.P. Osipova, N.A. Lomonosov // *Modern Vectors of Education Development: Actual Problems and Promising Solutions: Sat. scientific tr. = XI Intern. scientific-practical. Conf. "Shamov Pedagogical Readings of the Scientific School of Management of Educational Systems"* (January 25, 2019): At 2 hours, Part 1. M.: 5 for knowledge, 2019, pp. 23–26. (In Russian)]

13. Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков, дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.Р. Кучма, А.С. Седова, М.И. Степанова, И.К. Рапопорт, М.А. Поленова, С.Б. Соколова, И.Э. Александрова, В.В. Чубаровский // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. — 2020. — № 2. — С. 4–23. [*Features of life and well-being of children and adolescents who study remotely during the epidemic of a new coronavirus infection (COVID-19)* / V.R. Kuchma, A.S. Sedova, M.I. Stepanova, I.K. Rapoport, M.A. Polenova, S.B. Sokolova, I.E. Alexandrova, V.V. Chubarovsky // *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja = Issues of school and university medicine and health*, 2020, no. 2, pp. 4–23. (In Russian)]

14. От традиционного к дистанционному обучению: гигиенические проблемы охраны зрения обучающихся / Н.А. Скоблина, О.Ю. Милушкина, В.И. Попов, С.В. Маркелова, Н.А. Бокарева, А.А. Татаринчик, А.П. Ца-

мерян // Гигиена и санитария. — № 4 (100).- 2021.- С. 373-379. [*From traditional to distance learning: hygienic problems of students' vision* / N.A. Skoblina, O.Yu. Milushkina, V.I. Popov, S.V. Markelova, N.A. Bokareva, A.A. Tatarinchik, A.P. Tsameryan // *Gigiena i sanitarija = Hygiene and sanitation*, no. 4 (100), 2021, pp. 373-379. (In Russian)]

15. Рапопорт И.К. Одиннадцатилетнее лонгитудинальное наблюдение: распространенность и течение функциональных отклонений и хронических болезней у московских школьников / И.К. Рапопорт, Л.М. Сухарева // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. — 2019. — №1 — С.19-27. [*Rapoport I.K. Eleven-year longitudinal observation: prevalence and course of functional deviations and chronic diseases in Moscow schoolchildren* / I.K. Rapoport, L.M. Sukharev // *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja = Issues of school and university medicine and health*, 2019, no. 1, pp.19-27. (In Russian)]

16. Режим использования мобильных электронных устройств как фактор риска развития отклонений со стороны органа зрения у школьников и студентов / О.Ю. Милушкина, Н.А. Скоблина, Ю.П. Пивоваров, С.В. Маркелова, Э. Меттини, О.В. Иевлева, А.А. Татаринчик // Анализ риска здоровью. — 2022. — № 4. — С.64–71. [*The mode of use of mobile electronic devices as a risk factor for the development of deviations from the organ of vision in schoolchildren and students* / O.Yu. Milushkina, N.A. Skoblina, Yu.P. Pivovarov, S.V. Markelova, E. Mettini, O.V. Ievleva, A.A. Tatarinchik // *.Analiz riska zdorov'ju = Health risk analysis*, 2022, no. 4, pp. 64–71. (In Russian)]

17. Суворова А.В. Гигиенические основы организации обучения учащихся при использовании новых образовательных технологий [Электронный ресурс] / А.В. Суворова, И.Ш. Якубова // Фундаментальные проблемы образования в области безопасности жизнедеятельности: материалы XXIV научно-практ. конф. (11 ноября 2020 г., Санкт-Петербург) / Рос. Гос. педагогический ун-т им. А.И. Герцена; [под ред. П.В. Станкевича, Э.М. Ребко, В.Р. Фуфаевой]. — Казань: Бук, 2020. — С.238 — 247. — Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44240628> [*Suvorova A.V. Hygienic foundations for organizing student learning using new educational technologies [Electronic resource]* / A.V. Suvorova, I.Sh. Iakubova // *Fundamental problems of education in the field of life safety: materials of XXIV scientific and practical. conf. (November 11, 2020, St. Petersburg)* / Ros. State. Pedagogical University im. A.I. Herzen; [ed. P.V. Stankevich, E.M. Rebko, V.R. Fufaeval], Kazan: Beech, 2020, pp. 238-247. — Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44240628>. (In Russian)]

18. Суворова А.В. Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга за 20-летний период / А.В. Суворова, И.Ш. Якубова, Т.С. Чернякина // Гигиена и санитария. — 2017. —Т. 96, № 4. — С. 332 — 338. [*Suvorova A.V. Dynamics of indicators of the state of health of children and adolescents in St. Petersburg over a 20-year period* / A. V. Suvorova, I. Sh. Iakubova, T. S. Chernyakina // *Gigiena i sanitarija = Hygiene and Sanitation*, 2017, no. 4 (96), pp. 332–338. (In Russian)]

19. Физиолого-гигиенические аспекты формирования миопии у учащихся / Н.П. Сетко, И.А. Ясин, Е.В. Булычева, А.Е. Апрельев // Здоровье населения и среда обитания. — 2018. — №7 (304). — С. 18 — 22. [*Physiological and hygienic aspects of the formation of myopia in students* / N.P. Setko, I.A. Yasin, E.V. Bulycheva, A.E. Aprelev //

Zdorov'e naselenija i sreda obitanija = Public Health and Life Environment — PH&LE, 2018 no. 7 (304), pp. 18 — 22. (In Russian)]

20. *Юрьев В.К.* Распространенность некоторых факторов риска образа жизни, негативно влияющих на здоровье старшеклассников / В.К. Юрьев, П.Г. Жирков // Педиатр. — 2018. — Т. 9. — № 2. — С. 49 — 54. [*Yuryev V.K.* Prevalence of some lifestyle risk factors negatively affecting the health of high school students / V. K. Yuryev, P. G. Zhirkov // *Pediatr= Pediatrician*, 2018, no. 2(9), pp 49 — 54. (In Russian)]

21. *Dahl D.* Problematic internet use: A scoping review — longitudinal research on a contemporary social problem, 2006—

2017 / D. Dahl, K.H. Bergmark // *Nordisk Alkohol Nark.* — 2020. — Vol. 37, № 6. — P. 497—525.

22. *Internet Addiction and Related Psychological Factors Among Children and Adolescents in China During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemic* / H. Dong, F. Yang, X. Lu, W. Hao // *Front. Psychiatry.* — 2020. — Vol. 11. — P. 00751.

23. *Floros G.D.* Editorial: The Impact of Online Addiction on General Health, Well-Being and Associated Societal Costs / G.D. Floros, K. Ioannidis // *Front. Public Health.* — 2021. — Vol. 9. — P. 676498.

Контакты: *Суворова Анна Васильевна*, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: suvorovawork@mail.ru, +7 (911)755-79-10.

Сведения об авторах:

Суворова Анна Васильевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0990-8299>, SPIN-код: 2455-7930.

Якубова Ирек Шавкатовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2437-1255>, SPIN-код: 5121-2143.

Мельцер Александр Виталиевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения и медико-профилактическому направлению, заведующий кафедрой профилактической медицины и охраны здоровья. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-457X>, SPIN-код: 9795-0735.

Хурцилава Отари Гивиевич — доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7199-671X>.

Материал поступил в редакцию 13.03.2023

Суворова А.В., Якубова И.Ш., Мельцер А.В., Хурцилава О.Г. Факторы образовательного процесса и их влияние на формирование здоровья школьников в условиях реформирования системы общего образования (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 4—12. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_4

FACTORS OF THE EDUCATIONAL PROCESS AND THEIR INFLUENCE ON THE FORMATION OF THE HEALTH OF SCHOOLCHILDREN WITHIN THE REFORMING THE SYSTEM OF GENERAL EDUCATION (REVIEW)

A.V. Suvorova, I.Sh. Iakubova, A.V. Meltser, O.G. Khurtsilava

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya street, 41

Abstract

The continuous reforming of the general education system, which has been going on for more than half a century, was carried out without taking into account the negative trends in the health status of the child population, age- and sex related morphofunctional, physiological and psychological factors of children and adolescents. The constant increase in the volume and complexity of the studied programs created a problem of overworked schoolchildren being in a state of chronic stress, where the education success was achieved by intensifying of their mental activity within a shortage of study time.

In the last twenty years, additional factors of the intensification of the learning process have been formed — the widespread use of electronic learning tools in the classroom (interactive whiteboards, readers, personal computers, laptops, smartphones) and the Internet, the uncontrolled use of which contributes not only to the growth of school-related pathology, but also to an increase in the level of aggressiveness, anxiety, hostility, social stress formation and a decrease in the stress resistance.

In the next decade due to the transition to modern digital technologies in the general education system, the relevance of scientific research in the field of hygiene of children and adolescents is justified by the need to develop hygiene requirements for safe to health and effective to learning use of electronic learning tools and distance technologies; and the development of health-saving technologies.

Key words: general education, reforms, educational process, schoolchildren's health status, physical development, health groups, in-depth medical examination, electronic educational resources, distance learning technologies.

Contacts: *Suvorova Anna*, Russia, 191015, Saint- Petersburg, st. Kirochnaya, 41. E-mail: suvorova-work@mail.ru, +7 (911)755-79-10.

Information about authors:

Anna Suvorova — MD, PhD, D.Sc. Professor of department of preventive medicine and health protection. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0990-8299>, SPIN- code: 2455-7930.

Irek Iakubova — MD, PhD, D.Sc. Professor of department of preventive medicine and health protection. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2437-1255>, SPIN-code: 5121-2143.

Alexander Meltser — MD, PhD, D.Sc. Vice-rector for preventive medicine, head of the department of preventive medicine and health protection. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-457X>, SPIN- code: 9795-0735.

Otari Khurtsilava — MD, PhD, DSc. Professor of the Department of Public Health, Economics and Health Management. President. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7199-671X>.

Accepted 13.03.2022

Suvorova A.V., Iakubova I.Sh., Meltser A.V., Khurtsilava O.G. Factors of the educational process and their influence on the formation of the health of schoolchildren within the reforming the system of general education (review) // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 4–12 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_4.eng

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОМ И ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНОМ ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ МЕДИЦИНСКИХ ОТХОДОВ

О.В. Мироненко, О.Г. Хурцилава, А.В. Киселев, Е.А. Федорова, Д.А. Обухов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Киришская, д.41

Реферат

Введение. Статья посвящена изучению воздействия на здоровье населения химических веществ в атмосферном воздухе, образующихся в результате сжигания медицинских отходов и применения технологий автоклавирования для обезвреживания медицинских отходов.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ неканцерогенного риска для здоровья населения, проживающего в зоне воздействия выбросов от установок низкотемпературного обезвреживания и от предприятий, использующих различные технологии сжигания медицинских отходов, а также предложить обоснованную программу лабораторного контроля при использовании данных технологий.

Материалы и методы. Нами были проведены анализ и ранжирование химических веществ, входящих в состав промышленных выбросов от предприятий сжигания медицинских отходов, и медицинских организаций, использующих локальные установки низкотемпературного обезвреживания медицинских отходов методом автоклавирования, с последующим измельчением. Выполнено моделирование рассеивания выбросов с расчетом максимальных приземных концентраций, на основании выбранных приоритетных загрязнителей осуществлена оценка неканцерогенного риска для здоровья населения, проживающего в зоне влияния технологий.

Результаты и обсуждение. По результатам анализа, неканцерогенный риск здоровью от предприятий по сжиганию медицинских отходов показал вероятность развития неблагоприятных эффектов на органы и системы, уровни риска были оценены как неприемлемые для здоровья населения. В свою очередь, при эксплуатации установок низкотемпературного воздействия уровни неканцерогенного риска были оценены как приемлемые.

Заключение. На основании данных инструментального лабораторного контроля выбросов от технологий высокотемпературного и низкотемпературного обеззараживания медицинских отходов определена структура основных загрязняющих атмосферный воздух компонентов в зависимости от состава отходов. На основании применения расчетного метода и метода моделирования выполнено обоснование приоритетных химических соединений для включения в программу производственного лабораторного контроля и систему природоохранных мероприятий с целью регулярного мониторинга. Данное исследование демонстрирует преимущества низкотемпературного обезвреживания отходов по сравнению с высокотемпературными методами в контексте влияния неканцерогенного риска на здоровье населения.

Ключевые слова: оценка риска здоровью населения, неканцерогенный риск, атмосферный воздух, обезвреживание отходов, медицинские отходы, технологии сжигания; загрязняющие вещества, автоклавирование.

Введение

Нормативно-правовая база в области обращения с медицинскими отходами в Российской Федерации в настоящий момент, не сформирована окончательно и имеет множество несоответствий между различными группами регулирующих документов. Медицинские отходы, за исключением обезвреженных физическими методами (низкотемпературное воздействие — метод воздействия пара под давлением и сухого горячего воздуха), не подпадают под регулирование Федерального закона № 89-ФЗ «Об отходах производства и потребления», Федерального закона № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» и исключены из Федерального классификационного каталога отходов, вследствие чего они не подлежат: экологическому нормированию, оформлению паспортов отходов 1-4 классов опасности, лицензированию на деятельность по сбору, транспортировке, обработке, утилизации, обезвреживанию и размещению, разработке про-

ектов нормативов образования отходов и лимитов на их размещение. В результате данных пробелов в законодательстве, управление медицинскими отходами вышло из сферы централизованного государственного регулирования, и представляет собой реальную угрозу для здоровья населения [11].

Согласно действующим санитарным правилам, СанПиН 2.1.3684-21 медицинские отходы классов Б и В должны быть обеззаражены до размещения на полигонах. Термин «обеззараживание отходов» обозначает уничтожение патогенных и условно патогенных микроорганизмов, содержащихся в отходах в целях устранения их эпидемиологической опасности. Обеззараживание отходов осуществляется различными методами: химическим — с использованием различных дезинфицирующих средств, разрешенных к применению; физическим — с помощью специализированных установок по термическому обеззараживанию отходов, дополнительно, отходы класса Б и В должны быть «не-

узнаваемыми», что дает статус «обезвреживания» [4, 6]. Обеззараживание и обезвреживание медицинских отходов класса «Б» осуществляется как централизованным способом (когда участок по обращению с отходами располагается за пределами медицинской организации), так и децентрализованным способом (когда участок по обращению с отходами располагается на территории медицинской организации). Отходы класса «В» обеззараживаются только физическими методами и только в пределах медицинской организации, за исключением работы в эпидемических очагах, где нет возможности использовать физические методы обеззараживания и обезвреживания.

Эксперты ВОЗ рекомендуют низкотемпературное обезвреживание медицинских отходов, как наиболее оптимальный метод обработки. Однако, на сегодняшний день в практике используются технологии обработки отходов на основе применения сухого горячего воздуха, пара под давлением (автоклавирование), СВЧ-технологии, сжигание (классическое и пиролитическое сжигание, плазменные технологии), другие методы обработки (автоматизированная химическая обработка, биологическая обработка). [14, 17].

Однако сжигание отходов без предварительной сортировки в настоящий момент не актуально, ввиду повышенной опасности, создаваемой современными материалами, входящими в состав отходов, т.к. поливинилхлоридные материалы (контейнеры для крови и кровезаменителей, внутривенные катетеры, перчатки и т.д.) при сжигании выделяют диоксины и фураны, которые могут вызывать нарушения деятельности репродуктивной системы, повреждать иммунную систему, негативно влиять на выработку гормонов, а также служат причиной развития онкологических заболеваний [1, 5, 7, 10, 12].

Обеззараживание медицинских отходов на установках низкотемпературного воздействия достигается методом автоклавирования с предварительным вакуумированием камеры автоклава в режиме 114-134 С, давлением 0,89-2 атм., экспозицией — до 1 часа (режим дезинфекции), с последующей утратой товарных свойств и внешнего вида — измельчение, прессование или спекание (обезвреживание).

В ходе термического обезвреживания медицинских отходов за счет контакта медицинских отходов с водяным паром образуются загрязняющие вещества, поступающие в воздух рабочей зоны, которые далее через систему вентиляции попадают в атмосферный воздух. Установки низкотемпературного обезвреживания также являются источником шумового и теплового воздействия.

В установках классического и пиролитического происходит термическое уничтожение отходов, в результате которого происходит их разложение на зольные остатки, жидкие и газообразные продукты, оказывающие воздействие на окружающую среду. Сжигание отходов нашло широкое применение в практике, однако ненадлежащее сжигание или сжигание несоответствующих материалов приводит к высвобождению в атмосферу загрязняющих веществ [2, 15, 22].

На общий объем выбросов в мусоросжигательных установках, влияют:

- производительность сжигания;
- тип установки;
- принцип действия (например, использование вторичного тепла);
- эффективность сжигания газа;
- степень устранения загрязнения окружающей среды, соответствующая установке.

При горении медицинских отходов могут образовываться разнообразные органические соединения, такие как полихлорированные дибензопарадиоксины, дибензофураны (ПХДД/ПХДФ), хлоробензолы, хлорэтилены и полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Органические элементы в дымовом газе могут присутствовать в виде пара, конденсироваться или поглощаться тонкодисперсными частицами.

Длительное воздействие низких уровней диоксинов и фуранов приводит к ухудшению работы иммунной системы, нарушениям со стороны нервной, эндокринной систем и репродуктивной функции, а краткосрочное воздействие высоких уровней загрязнения может приводить к повреждению кожных покровов и к изменению функции печени. Диоксины имеют необычайно продолжительный период полувыведения из организма человека, который составляет не менее 8-11 лет.

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) принято относить к приоритетным загрязнителям, так как многие из которых обладают канцерогенными, мутагенными свойствами и способны накапливаться в компонентах окружающей среды. ПАУ образуются в результате пиролиза или неполного сгорания органического вещества.

В атмосфере ПАУ преимущественно сорбируются на твердых частицах аэрозоля, размеры частиц которых в значительной степени определяют дальнейшее поведение ПАУ, их осаждение из атмосферного воздуха и перенос воздушными массами. Выпадение ПАУ при сухом осаждении и с атмосферными осадками приводит к аккумуляции их в почвах и поверхностных водах. [18].

К другим выбрасываемым при сжигании загрязняющим веществам относятся соляная кислота, оксиды серы, оксиды азота, летучие органические соединения (неметановые и метановые). Выбросы оксида углерода происходят, если углерод из отходов окисляется до двуоксида углерода не полностью. Высокое содержание оксида углерода, как правило, означает, что температура газов сгорания в присутствии кислорода поддерживалась на высоком уровне недостаточно долго.

Концентрация оксида углерода служит индикатором эффективности сжигания газа, и, кроме того, является важным критерием нестабильности и неравномерности процесса сжигания [16, 19, 20, 21].

Автоклавирование, в свою очередь, также может представлять собой потенциальную опасность негативного воздействия. Крайне важно соблюдать требования по эксплуатации установок для обеспечения безопасности обслуживающего персонала, технология также должна иметь систему фильтра-

ции воздуха, поступающего из рабочей камеры во внешнюю среду.

Цель

Целью данного исследования являлось определение приоритетных показателей, характеризующих загрязнение атмосферного воздуха от предприятий по сжиганию медицинских отходов и от работы установок низкотемпературного обезвреживания, сравнительная оценка их воздействия на здоровье населения, с последующим расчетом уровней неканцерогенного риска здоровью.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лабораторных исследований промышленных выбросов от двух предприятий по сжиганию медицинских отходов (предприятие № 1 — классическое сжигание при температуре до 900° и предприятие № 2 — пиролизное сжигание при температуре до 1200°) и установок автоклавирования (температура 114°, давление 0,89 атм.), проведенных в рамках производственного контроля, рассчитаны приземные концентрации компонентов изучаемых выбросов и выбраны приоритетные загрязнители. Расчёт среднегодовых концентраций был выполнен с использованием унифицированной программы расчета загрязнения атмосферы «Эколог» фирмы Интеграл (версия 4.6), с модулем расчетного блока «Средние 4.6», предназначенного для определения осредненных за длительный период концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе. Среднегодовые концентрации были рассчитаны на территории жилой застройки, попадающей в зону влияния объектов исследования, в семи расчетных точках для первого предприятия, расположенного в поселке Фёдоровское Ленинградской области; в шести точках для второго предприятия, расположенного в Невском районе г. Санкт-Петербурга и в трех расчетных точках для локальной установки МО, расположенной в Калининском районе г. Санкт-Петербург.

Определение гигиенической приоритетности примесей, выбрасываемых в атмосферный воздух, осуществлялось в соответствии с методикой расчета ранговых индексов неканцерогенной опасности содержащихся в выбросах веществ, принятой в Руководстве по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду 2.1.10.1920-04.

Для количественной оценки неканцерогенной опасности загрязнения атмосферного воздуха вредными химическими веществами производился расчет коэффициентов опасности (Н_к) и индекса опасности (Н_и). За приемлемый неканцерогенный риск отдельных химических веществ, принималась величина коэффициента опасности $HQ \leq 1,0$. В качестве допустимой величины для групп веществ, воздействующих на одни и те же органы и системы организма, принималось значение $HI=1,0$.

На первом этапе нашего исследования были подвергнуты анализу и ранжированию данные санитарно-химического контроля и определена последовательность действий применения методологии оценки риска здоровью для анализа качества природной среды по этапам работы: идентификация опасности; оценка экспозиции; оценка зависимости «доза-эффект»; характеристика риска [3, 8, 9].

Оценка неканцерогенного риска производилась на основании пороговой модели, использующей величины референтных доз или концентраций, которые являются индивидуальной характеристикой каждого вещества. Так, независимо для каждого из веществ, и с учетом комбинированного действия химических веществ на критические органы и системы был оценен неканцерогенный риск для здоровья населения.

Результаты и обсуждение

В ходе данного исследования была выполнена оценка воздействия на здоровье населения приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха от предприятий по сжиганию медицинских отходов и установок низкотемпературного обезвреживания на основе воздействия пара под давлением.

В результате деятельности предприятий по сжиганию медицинских отходов № 1 и № 2 в атмосферный воздух поступало 13 загрязняющих веществ. Основной объем валового выброса предприятия № 1 (99,96 %) составили диоксид серы, взвешенные вещества, диоксид азота, вклад остальных 10 загрязняющих веществ составляет 0,04 %. От предприятия по сжиганию медицинских отходов № 2 (99,97 %) составили взвешенные вещества, диоксид серы, диоксид азота, оксид азота (II), вклад остальных 9 веществ составил 0,03 % (таблица 1).

Таблица 1. Объемы валового выброса предприятия по сжиганию медицинских отходов № 1 и № 2

Table 1. The gross emissions of medical waste incinerator № 1 and № 2

Код / Code	Наименование вещества / Substance name	Класс опасности / Hazard Class	Валовый Выброс, т/г / Gross Emission, tons per year	Вклад, % / Contribution, %	Ранг / Grade
Основной объем валового выброса предприятия № 1 / The gross emissions of medical waste incinerator № 1					
330	Сера диоксид / Sulfur dioxide	3	2975,832	34,96	1
2902	Взвешенные вещества / Suspended solids	3	2902,959	34,11	2
301	Азота диоксид (Двуокись азота; пероксид азота) / Nitrogen dioxide (Nitrogen dioxide; nitrogen peroxide)	3	2629,1501	30,89	3
304	Азот (II) оксид (Азот монооксид) / Nitrogen (II) oxide (Nitrogen monoxide)	3	3,115	3,7E-02	4

Окончание таблицы 1

703	Бенз/а/пирен / Benzo/a/pyrene	1	0,055725	6,5E-04	5
133	Кадмий оксид/в пересчете на кадмий / Cadmium oxide / in terms of cadmium	1	0,035692	4,2E-04	6
416	Смесь предельных углеводородов C ₆ H ₁₄ -C ₁₀ H ₂₂ / A mixture of saturated hydrocarbons C ₆ H ₁₄ -C ₁₀ H ₂₂	3	0,02174	2,6E-04	7
316	Гидрохлорид/по молекуле HCl / (Водород хлорид) / Hydrochloride / per HCl molecule / (Hydrogen chloride)	2	0,00941	1,1E-04	8
415	Смесь предельных углеводородов C ₁ H ₄ -C ₅ H ₁₂ / A mixture of saturated hydrocarbons C ₁ H ₄ -C ₅ H ₁₂	4	0,006814	8,0E-05	9
183	Ртуть / Mercury	1	0,006165	7,2E-05	10
2754	Алканы C 12-19 (в пересчете на C) / Alkanes C 12-19 (in terms of C)	4	0,001298	1,5E-05	11
342	Фтористые газообразные соединения/в пересчете на фтор/: — гидрофторид (Водород фторид; фтороводород) / Fluorine gaseous compounds / in terms of fluorine/: — hydrofluoride (Hydrogen fluoride; hydrogen fluoride)	2	0,000195	2,3E-06	12
3620	Диоксины/в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-1,4-диоксин/ <d> (Диоксин, тетрадиоксин, 2,3,7,8-ТХДД) / Dioxins / in terms of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin / <d> (Dioxin, tetradioxin, 2,3,7,8-TCDD)	1	0,000000221	2,6E-09	13
Основной объем валового выброса предприятия №2 / The gross emissions of medical waste incinerator № 2					
2902	Взвешенные вещества / Suspended solids	3	4461,403	47,19	1
330	Сера диоксид / Sulfur dioxide	3	2782,236	29,43	2
301	Азота диоксид (Двуокись азота; пероксид азота) / Nitrogen dioxide (Nitrogen dioxide; nitrogen peroxide)	3	2193,251	23,20	3
304	Азот (II) оксид (Азот монооксид) / Nitrogen (II) oxide (Nitrogen monoxide)	3	13,31608	0,14	4
2754	Алканы C 12-19 (в пересчете на C) / Alkanes C 12-19 (in terms of C)	4	2,870911	3,0E-02	5
703	Бенз/а/пирен / Benzo/a/pyrene	1	0,052519	5,6E-04	6
316	Гидрохлорид/по молекуле HCl/ (Водород хлорид) / Hydrochloride / per HCl molecule / (Hydrogen chloride)	2	0,013316	1,4E-04	7
342	Фтористые газообразные соединения/в пересчете на фтор/: — гидрофторид (Водород фторид; фтороводород) / Fluorine gaseous compounds / in terms of fluorine /: — hydrofluoride (Hydrogen fluoride; hydrogen fluoride)	2	0,006392	6,8E-05	8
416	Смесь предельных углеводородов C ₆ H ₁₄ -C ₁₀ H ₂₂ / A mixture of saturated hydrocarbons C ₆ H ₁₄ -C ₁₀ H ₂₂	3	0,002957	3,1E-05	9
415	Смесь предельных углеводородов C ₁ H ₄ -C ₅ H ₁₂ / A mixture of saturated hydrocarbons C ₁ H ₄ -C ₅ H ₁₂	4	0,000862	9,1E-06	10
183	Ртуть / Mercury	1	0,000681	7,2E-06	11
133	Кадмий оксид/в пересчете на кадмий / Cadmium oxide / in terms of cadmium	1	0,000053	5,6E-07	12
3620	Диоксины/в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордibenzo-1,4-диоксин/ <d> (Диоксин, тетрадиоксин, 2,3,7,8-ТХДД) / Dioxins / in terms of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin / <d> (Dioxin, tetradioxin, 2,3,7,8-TCDD)	1	1,14E-08	1,2E-10	13

В результате деятельности установки низкотемпературного воздействия на основе метода автоклавирования с прессованием 7 загрязняющих веществ поступали в атмосферный воздух. Основной объем ва-

лового выброса (99,17 %) составили 2-бутоксиэтанол, метилбензол, бутанол, пропанол, диметилбензол, бензол, этилбензол, вклад оставшегося 1 загрязняющего вещества (этанол) составил 0,828 % (таблица 2).

Таблица № 2. Объем валового низкотемпературного выброса от установки обезвреживания медицинских отходов
Table № 2. The gross emission from the installation of low-temperature disposal of medical waste

Код / Code	Наименование вещества / Substance name	Класс опасности / Hazard Class	Валовый выброс, т/г / Gross Emission, tons per year	Вклад, % / Contribution, %	Ранг / Grade
1140	2-Бутоксиэтанол (Бутилцеллозоль; бутилгликоль; этиленгликоль монобутиловый эфир; монобутиловый эфир этиленгликоля) / 2-Butoxyethanol (Butyl cellosolve; butyl glycol; ethylene glycol monobutyl ether; ethylene glycol monobutyl ether)	-	665,825	29,8	1
621	Метилбензол (Фенилметан) / Toluene (Phenylmethane)	3	369,9	16,56	2
1042	Бутан-1-ол (Бутиловый спирт) / Butan-1-ol (Butylalcohol)	3	332,9	14,9	3
1054	Пропан-1-ол (Этилкарбинол; 1-оксипропан; пропанол-1; 1-пропанол; н-пропанол; н-пропан-1-ол; 1-гидроксипропан; н-пропиловый спирт) / Propan-1-ol (Ethylcarbinol; 1-hydroxypropane; propanol-1; 1-propanol; n-propanol; n-propan-1-ol; 1-hydroxypropane; n-propyl alcohol)	3	258,925	11,59	4
616	Диметилбензол (смесь о-, м-, п- изомеров) (Метилтолуол) / Dimethylbenzene (mixture of o-, m-, p-isomers) (Methyltoluene)	3	218,25	9,769	5
602	Бензол (Циклогексатриен; фенилгидрид) / Benzene (Cyclohexatriene; phenylhydride)	2	184,95	8,278	6
627	Этилбензол (Фенилэтан) / Ethylbenzene (Phenylethane)	3	184,95	8,278	6
1061	Этанол (Этиловый спирт; метилкарбинол) / Ethanol (Ethylalcohol; methylcarbinol)	4	18,5	0,828	8

Изучение степени выраженности токсических свойств загрязняющих веществ, выбрасываемых в атмосферный воздух от предприятия по сжиганию медицинских отходов № 1, по величине индекса сравнительной неканцерогенной опасности показало, что 99,96 % вклада в суммарный индекс неканцерогенной опасности внесли 5 веществ: сера диоксид, взвешенные вещества, азота диоксид, бенз/а/пирен, кадмий оксид, вклад остальных 8 веществ составляет 0,04 %.

От предприятия по сжиганию медицинских отходов № 2, величина индекса сравнительной неканцерогенной опасности указала, что 99,99 % вклада в суммарный индекс неканцерогенной опасности внесли 5 веществ: взвешенные вещества, сера диоксид, азота диоксид (двуокись азота; пероксид азота), бенз/а/пирен, азот (II) оксид (азот монооксид). Вклад остальных 8 веществ составил 0,01 %.

Величина индекса сравнительной неканцерогенной опасности от установки автоклавирования показала, что 99,96 % вклада в суммарный индекс неканцерогенной опасности осуществляют 7 веществ: диметилбензол, бензол, пропан-1-ол, этилбензол, 2-бутоксиэтанол, метилбензол, бутан-1-ол, вклад оставшегося этанола составил 0,04 %.

На основании анализа системной и органо-тропной направленности действия выбранных приоритетных загрязняющих веществ в выбросах

предприятий по сжиганию медицинских отходов № 1 и № 2 прежде всего, прогнозируется увеличение общетоксических эффектов на органы дыхания в выбросах установок низкотемпературного обезвреживания, возможно увеличение общетоксических эффектов, проявляющихся со стороны органов центральной нервной системы.

Оценка диапазонов среднегодовых концентраций показала, что максимальные значения приоритетных веществ от предприятия по сжиганию медицинских отходов № 1 во всех расчетных точках будут обусловлены диоксидом серы — 0,061 мг/м³, от предприятия по сжиганию медицинских отходов № 2 взвешенными веществами — 0,095 мг/м³, от локальной установки низкотемпературного обезвреживания медицинских отходов максимальные значения во всех расчетных точках будут обусловлены 2-бутоксиэтанолом — 0,020 мг/м³.

Значения среднегодовых концентраций загрязняющих веществ в расчетных точках представлены в таблице 3.

Количественная оценка риска развития неканцерогенных эффектов при хроническом ингаляционном воздействии рассчитывалась по величине коэффициента опасности (HQ).

Для оценки одновременного поступления нескольких химических веществ по их неканцерогенным эффектам использовался индекс опасности (HI).

Таблица № 3. Диапазоны значений концентраций загрязняющих веществ в расчетных точках

Table № 3. Ranges of pollutant concentrations at design points

Код / Code	Наименование вещества / Substance name	На жилой территории / In a residential area	
		Мин / min	Макс / max
Предприятие по сжиганию медицинских отходов № 1 / Medical waste incinerator № 1			
330	Сера диоксид / Sulfur dioxide	0,015	0,061
2902	Взвешенные вещества / Suspended solids	1,5E-02	5,9E-02
301	Азота диоксид (Двуокись азота; пероксид азота) / Nitrogen dioxide (Nitrogen dioxide; nitrogen peroxide)	8,7E-04	3,0E-03
703	Бенз/а/пирен / Benzo/a/pyrene	2,9E-07	1,1E-06
133	Кадмий оксид/в пересчете на кадмий / Cadmium oxide / in terms of cadmium	1,8E-07	7,3E-07
3620	Диоксины/в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордибензо-1,4-диоксин/ <d> (Диоксин, тетрадиоксин, 2,3,7,8-ТХДД) / Dioxins / in terms of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin / <d> (Dioxin, tetradioxin, 2,3,7,8-TCDD)	1,1E-12	4,5E-12
Предприятие по сжиганию медицинских отходов № 2 / Medical waste incinerator № 2			
2902	Взвешенные вещества / Suspended solids	0,028	0,095
330	Сера диоксид / Sulfur dioxide	1,7E-02	5,9E-02
301	Азота диоксид (Двуокись азота; пероксид азота) / Nitrogen dioxide (Nitrogen dioxide; nitrogen peroxide)	1,4E-02	4,7E-02
304	Азот (II) оксид (Азот монооксид) / Nitrogen (II) oxide (Nitrogen monoxide)	8,4E-05	2,8E-04
703	Бенз/а/пирен / Benzo/a/pyrene	3,3E-07	1,1E-06
133	Кадмий оксид/в пересчете на кадмий / Cadmium oxide / in terms of cadmium	3,3E-10	1,1E-09
3620	Диоксины/в пересчете на 2,3,7,8-тетрахлордибензо-1,4-диоксин/ <d> (Диоксин, тетрадиоксин, 2,3,7,8-ТХДД) / Dioxins / in terms of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin / <d> (Dioxin, tetradioxin, 2,3,7,8-TCDD)	7,2E-14	2,4E-13
Локальная установка низкотемпературного обезвреживания медицинских отходов / Local installation of low-temperature treatment of medical waste			
1140	2-Бutoксиэтанол (Бутилцеллозоль; бутилгликоль; этиленгликоль монобутиловый эфир; монобутиловый эфир этиленгликоля) / 2-Butoxyethanol (Butyl cellosolve; butyl glycol; ethylene glycol monobutyl ether; ethylene glycol monobutyl ether)	0,003	0,020
621	Метилбензол (Фенилметан) / Toluene (Phenylmethane)	0,002	0,011
1042	Бутан-1-ол (Бутиловый спирт) / Butan-1-ol (Butylalcohol)	2,0E-03	1,0E-02
1054	Пропан-1-ол (Этилкарбинол; 1-оксипропан; пропанол-1; 1-пропанол; н-пропанол; н-пропан-1-ол; 1-гидроксипропан; н-пропиловый спирт) / Propan-1-ol (Ethylcarbinol; 1-hydroxypropane; propanol-1; 1-propanol; n-propanol; n-propan-1-ol; 1-hydroxypropane; n-propyl alcohol)	1,0E-03	8,0E-03
616	Диметилбензол (смесь о-, м-, п- изомеров) (Метилтолуол) / Dimethylbenzene (mixture of o-, m-, p-isomers) (Methyltoluene)	1,0E-03	6,0E-03
627	Этилбензол (Фенилэтан) / Ethylbenzene (Phenylethane)	8,5E-06	5,0E-05
602	Бензол (Циклогексатриен; фенилгидрид) / Benzene (Cyclohexatriene; phenylhydride)	8,5E-06	5,0E-05

Вероятность развития неканцерогенных эффектов в расчетных точках была оценена по воздействию от всех приоритетных веществ. Рассчитаны

хронический неканцерогенный риск в расчетных точках для приоритетных загрязняющих веществ и суммарные индексы опасности при воздействии на

критические органы и системы, оценено влияние выбросов на процессы развития.

Оценка хронического неканцерогенного риска показала, что при воздействии предприятия по сжиганию медицинских отходов № 1 уровни риска от воздействия оксида кадмия, диоксида азота, взвешенных веществ и диоксинов на рассматриваемой территории не превышают допустимых значений риска. Максимальные уровни хронического неканцерогенного риска от воздействия диоксида серы превышают допустимые значения риска и составляют — 3,05; от воздействия бенз/а/пирена — 1,14.

Величины суммарных индексов опасности по влиянию на эндокринную, кроветворную репродуктивную системы, почки, печень, а также на системный эффект не превышают допустимых значений. Максимальные значения суммарных индексов опасности по влиянию на органы дыхания превышают допустимые значения и составляют — 5,58; по влиянию на случаи дополнительной смертности — 5,50; по влиянию на процессы развития — 1,95; по влиянию на иммунную систему — 1,14. Для остальных органов и систем показатели риска не превысят — 0,075. Данные уровни риска были оценены как неприемлемые для населения.

Оценка хронического неканцерогенного риска показала, что при воздействии предприятия по сжиганию медицинских отходов № 2 уровни риска от воздействия оксида кадмия, оксида азота и диоксинов на рассматриваемой территории не превышают допустимых значений риска. Максимальные уровни хронического неканцерогенного риска от воздействия диоксида серы превышают допустимые значения риска и имеют значение 2,95; от воздействия взвешенных веществ — 1,27, от воздействия азота диоксида — 1,18; от воздействия бенз/а/пирена — 1,12.

Величины суммарных индексов опасности по влиянию на эндокринную и репродуктивную системы, почки, печень, а также на системный эффект не превышают допустимых значений. Максимальные показатели суммарных индексов опасности по влиянию на органы дыхания превышают допустимые значения и составляют 8,07; по влиянию на случаи дополнительной смертности — 6,89; по влиянию на процессы развития — 2,43; по влиянию на кроветворную систему — 1,18; по влиянию на иммунную систему — 1,12. Для остальных органов и систем значения риска не превысят $6,3E-05$. Данные уровни риска были оценены как неприемлемые для населения.

Оценка хронического неканцерогенного риска показала, что при воздействии установок низкотемпературного обезвреживания уровни риска от воздействия всех приоритетных загрязняющих веществ не превышают допустимых значений. Максимальные значения коэффициентов опасности в расчетных точках при хроническом воздействии загрязняющих веществ обусловлены эффектом от диметилбензола — 0,060.

Величины суммарных индексов опасности на все приоритетные органы и системы не превышают допустимых значений. Максимальное значение индекса опасности воздействия в расчетных точках состав-

ляют для центральной нервной системы (ЦНС) — 0,069; для органов дыхательной системы — 0,062; для влияния на почки и печень — 0,06; для остальных органов и систем значения риска не превысят 0,0038.

Заключение

Данное исследование демонстрирует преимущества низкотемпературного обезвреживания отходов (технологии воздействия пара под давлением) над высокотемпературными методами, так как оценка хронического неканцерогенного риска показала, что при воздействии установки низкотемпературного обезвреживания уровни риска всех приоритетных загрязняющих веществ не превышают допустимых значений, как и величины суммарных индексов опасности на все приоритетные органы и системы.

Предлагается включить в производственный лабораторный контроль предприятий по сжиганию медицинских отходов и использовать при организации мониторинга атмосферного воздуха в зоне их воздействия, в качестве приоритетных загрязнителей, следующие химические вещества: диоксид серы, взвешенные вещества, диоксид азота, оксид азота, бенз/а/пирен, диоксины.

При организации программы производственного контроля и мониторинга воздуха населенных мест на границе жилой застройки в зоне работы установок низкотемпературного термического обезвреживания медицинских отходов необходимо реализовать контроль следующих компонентов: бензола, диметилбензола, метилбензола, этилбензола, 2-бутоксигэтанола, бутан-1-ола, пропан-1-ола, особенно по отношению вновь внедряемых технологий.

Список литературы / References

1. *Гигиеническая оценка воздействия выбросов из тела полигона для складирования осадков сточных вод на здоровье населения* / О.В. Мироненко, А.В. Киселев, Х.К. Магомедов, А.В. Панькин, О.К. Суворова, Е.А. Федорова // *Экология человека*. — 2020. — № 11. — С. 4-13. [*Hygienic assessment of the impact of emissions from the body of the landfill for storing sewage sludge on public health* / O.V. Mironenko, A.V. Kiselev, H.K. Magomedov, A.V. Pankin, O.K. Suvorova, E.A. Fedorova // *Ekologiya cheloveka = Human ecology*. — 2020. — № 11. — P. 4-13. (in Russian)]
2. *Гигиеническая оценка технологий пиролитического сжигания медицинских отходов классов Б и В* / О.В. Мироненко, Л.А. Сопрун, О.К. Суворова, С.Н. Носков, Х.К. Магомедов, Е.А. Федорова, А.А. Степанян // *Профилактическая и клиническая медицина*. — 2020. — № 4(77). — С. 46-56. [*Hygienic assessment of technologies for pyrolytic combustion of medical waste of classes B and C* / O.V. Mironenko, L.A. Soprun, O.K. Suvorova, S.N. Noskov, H.K. Magomedov, E.A. Fedorova, A.A. Stepanyan // *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina = Preventive and Clinical Medicine*. — 2020. — № 4(77). — P. 46-56. (in Russian)]
3. *Долгушина Н.А. Оценка загрязнения атмосферного воздуха промышленных городов Челябинской области и неканцерогенных рисков здоровью населения* / Н.А. Долгушина, И.А. Кувшинова // *Экология человека*. — 2019. — № 6-7. — С. 17-22. [*Dolgushina N.A. Assessment of atmospheric air pollution in industrial cities of the Chelyabinsk region and non-carcinogenic risks to public health* / N.A. Dolgushina, I.A. Kuvshinova // *Ekologiya cheloveka = Human ecology*. — 2019. — № 6-7. — P. 17-22. (in Russian)]

4. Зудинова Е.А. Мероприятия по внедрению централизованной системы обеззараживания/обезвреживания медицинских отходов в Москве / Е.А. Зудинова, Т.В. Тимофеева, В.Г. Акимкин // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2016. — №. 12 (285). — С. 40-43. [Zudinova E.A. Measures to introduce a centralized system for the disinfection/neutralization of medical waste in Moscow / E.A. Zudinova, T.V. Timofeeva, V.G. Akimkin // *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* = Public Health and Habitat. — 2016. — №. 12 (285). — P. 40-43. (in Russian)]
5. Киселев А.В. Применение результатов расчета загрязнения атмосферного воздуха для социально-гигиенического мониторинга / А.В. Киселев, Я.В. Григорьева // *Гигиена и санитария*. — 2017. — Т. 96. — №. 4. — С. 306-309. [Kiselev A.V. Application of the results of atmospheric air pollution calculation for social and hygienic monitoring / A.V. Kiselev, Ya.V. Grigoryeva // *Gigiena i sanitariya* = Hygiene and sanitation. — 2017. — V. 96. — №. 4. — P. 306-309. (in Russian)]
6. Мироненко О.В. Организация лабораторного производственного контроля технологий термического обезвреживания медицинских отходов классов «Б» и «В» / О.В. Мироненко, О.К. Суворова // *Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине*. — 2020. — С. 286-292. [Mironenko O.V. Organization of laboratory production control of technologies for thermal treatment of medical waste / O.V. Mironenko, O.K. Suvorova // *Sovremennye dostizheniya himiko-biologicheskikh nauk v profilakticheskoy i klinicheskoy medicine* = Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine. — 2020. — P. 286-292. (in Russian)]
7. Проблемы гигиенической оценки качества атмосферного воздуха населённых мест на примере городов Ленинградской области / В.Н. Фёдоров, Н.А. Тихонова, Ю.А. Новикова, А.А. Ковшов, О.А. Историк, И.О. Мясников // *Гигиена и санитария*. — 2019. — Т. 98. — №. 6. — С. 657-664. [Problems of hygienic assessment of the quality of atmospheric air in populated areas on the example of the cities of the Leningrad region / V.N. Fedorov, N.A. Tikhonova, Yu.A. Novikova, A.A. Kovshov, O.A. Historian, I.O. Myasnikov // *Gigiena i sanitariya* = Hygiene and sanitation. — 2019. — V. 98. — №. 6. — P. 657-664. (in Russian)]
8. Прогнозирование заболеваемости и оценка риска здоровью при выполнении гигиенических исследований, связанных с химическими факторами воздействия / О.В. Мироненко, А.В. Киселев, С.Н. Носков, А.В. Панькин, Х.К. Магомедов, З.Н. Шенгелия, С.Н. Мякишева // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. — 2017. — Т. 12. — № 4. — С. 419-428. [Forecasting morbidity and assessing health risks when performing hygienic studies related to chemical exposure factors / O.V. Mironenko, A.V. Kiselev, S.N. Noskov, A.V. Pankin, H.K. Magomedov, Z.N. Shengelia, S.N. Myakisheva // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina* = Bulletin of St. Petersburg University. Medicine. — 2017. — V. 12. — № 4. — P. 419-428. (in Russian)]
9. Современные вопросы оценки и управления риском для здоровья / А.Ю. Попова, В.Б. Гурвич, С.В. Кузьмин, А.Л. Мишина, С.В. Ярушин // *Гигиена и санитария*. — 2017. — Т. 96. — №. 12. — С. 1125-1129. [Modern issues of health risk assessment and management / A.Yu. Popova, V.B. Gurvich, S.V. Kuzmin, A.L. Mishina, S.V. Yarushin // *Gigiena i sanitariya* = Hygiene and sanitation. — 2017. — V. 96. — №. 12. — P. 1125-1129. (in Russian)]
10. Стёпкин Ю.И. Оценка и управление риском при обращении с отходами / Ю.И. Стёпкин, Е.П. Гайдукова // *Гигиена и санитария*. — 2018. — № 97(8). — С. 693-698. [Styopkin Yu.I. Risk assessment and management in waste management / Yu.I. Styopkin, E.P. Gajdukova // *Gigiena i sanitariya* = Hygiene and sanitation, 2018, vol. 97, no. 8, pp. 693–698. (in Russian)]
11. Экологические и гигиенические аспекты обращения с медицинскими отходами / Н.А. Мозжухина, В.А. Никонов, К.Д. Ялда, Г.Б. Еремин // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблема и пути их решения*. — 2017. — Т.12. — №2. — С. 518-526 [Environmental hygienic aspects of medical waste management / N.A. Mozhukhina, V.A. Nikonov, K.D. Yalda, G.B. Eremin // *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problema i puti ikh resheniya* = Health is the basis of human potential: a problem and ways to solve them. — 2017. — V.12. — №2. — P. 518-526. (in Russian)]
12. Экспериментальное обоснование программы гигиенической оценки метода геотубирования при складировании осадков городских сточных вод / К.Б. Фридман, О.В. Мироненко, А.С. Белкин, С.Н. Носков, Х.К. Магомедов // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. — 2017. — Т. 12. — № 2. — С. 202-211. [Experimental substantiation of the program of hygienic assessment of the geotubing method when storing urban sewage sludge / K.B. Fridman, O.V. Mironenko, A.S. Belkin, S.N. Noskov, H.K. Magomedov // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina* = Bulletin of St. Petersburg University. Medicine — 2017. — V. 12. — № 2. — P. 202-211. (in Russian)]
13. Analysis of catalytic pyrolysis of municipal solid waste and paper sludge using TG-FTIR, Py-GC/MS and DAEM (distributed activation energy model) / S. Fang, Z. Yu, X. Ma [et al.] // *Energy*. 2018. 143: 517–532.
14. Bucătaru C. et al. The implications and effects of medical waste on development of sustainable society—a brief review of the literature // *Sustainability*. — 2021. — V. 13. — №. 6. — P. 3300.
15. Gomes H.I. Biobleaching for resource recovery from low-grade wastes like fly and bottom ashes from municipal incinerators: A SWOT analysis / H.I. Gomes, V. Funari, R. Ferrari // *Sci Total Environ*. 2020 Jan 25; 715:136945. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.136945
16. Hygienic aspects of usage of alternative fuel from solid municipal waste at the enterprises on production of cement / A.O. Karelin, V.V. Buchikhin, A.Yu. Lomtev, G.B. Yeregin, A.V. Mel'tser // *Preventive and Clinical Medicine*. 2016. 1 (58): 11–16
17. Li H. et al. Establishing an interval-valued fuzzy decision-making method for sustainable selection of healthcare waste treatment technologies in the emerging economies // *Journal of Material Cycles and Waste Management*. — 2020. — V. 22. — P. 501-514.
18. Life-cycle environmental and economic assessment of medical waste treatment / J. Hong, S. Zhan, Z. Yu [et al.] // *Journal of Cleaner Production*. 2018.174: 65–73.
19. Modeling downdraft biomass gasification process by restricting chemical reaction equilibrium with Aspen Plus. / J. Han, Y. Liang, J. Hu [et al.] // *Energy Conversion and Management*. 2017. 153: 641–648.
20. Pyrolysis characteristic and mechanism of waste tyre: A thermogravimetry-mass spectrometry analysis / J. Han, W. Li,

D. Liu [et al.] // Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. 2017. 129: 1–5.

21. *The effect of syngas composition on the Fischer Tropsch synthesis over three-dimensionally ordered macroporous iron based catalyst* / J. Han, L. Zhang, Y. Lu [et al.] // Molecular Catalysis. 2017. 440: 175–183.

22. *Windfeld E.S. Medical waste management — A review.* / E.S. Windfeld, M.S. Brooks // Journal of Environmental Management. 2015. 163: 98–108.

Контакты: Федорова Екатерина Андреевна, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. E-mail: katerina.fedo@gmail.com, E.Fedorova@szgmu.ru, +79995219375.

Сведения об авторах

Хурицлава Отари Гивиевич — доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7199-671X>.

Мироненко Ольга Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой коммунальной гигиены. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1484-8251>, SPIN-код: 9368-7627.

Киселев Анатолий Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-2795>, SPIN-код: 7856-3975.

Федорова Екатерина Андреевна — ассистент кафедры коммунальной гигиены. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9233-7203>, SPIN-код: 3407-7243.

Обухов Денис Алексеевич — аспирант кафедры коммунальной гигиены. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1444-9218>, SPIN-код: 2878-8856.

Материал поступил в редакцию 11.05.2023

Мироненко О.В., Хурицлава О.Г., Киселев А.В., Федорова Е.А., Обухов Д.А. Сравнительная характеристика неканцерогенного риска здоровью населения при низкотемпературном и высокотемпературном обезвреживании медицинских отходов // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 13–22. DOI: 0.47843/2074-9120_2023_2_13

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE NON-CARCINOGENIC RISK TO POPULATION HEALTH DURING LOW-TEMPERATURE AND HIGH-TEMPERATURE DISPOSAL OF MEDICAL WASTE

O.V. Mironenko, O.G. Khurtsilava, A.V. Kiselev, E.A. Fedorova, D.A. Obukhov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41

Abstract

Introduction. The article is devoted to the study of the impact on the population health of chemicals in the atmospheric air resulting from the incineration of medical waste and the use of autoclaving technologies for the disposal of medical waste.

Aim of the study was to conduct a comparative analysis of the non-carcinogenic risk to the health of the population living in the area affected by emissions from low-temperature neutralization plants and from enterprises using various technologies for medical waste incineration, and also to propose a reasonable laboratory control program when using these technologies.

Materials and methods. It was analyzed and ranked chemicals comprising industrial emissions from medical waste incinerators and medical organizations using local installations for low-temperature medical waste disposal by autoclaving, followed by grinding. Emission dispersion modelling with calculation of maximum surface concentrations was carried out, based on the selected priority pollutants an assessment of non-carcinogenic risk to the health of the population living in the zone of influence of technologies was performed.

Results. According to the analysis results non-carcinogenic health risks from medical waste incineration enterprises showed the likelihood of developing adverse effects on organs and systems, risk levels were assessed as unacceptable for public health. During the operation of low-temperature exposure facilities, the levels of non-carcinogenic risk were assessed as acceptable.

Conclusion. Based on the data of instrumental laboratory control of emissions from technologies of high-temperature and low-temperature medical waste disinfection, the structure of the main components polluting the atmospheric air depending on the composition of the waste was determined. With the use of the calculation and the modeling method, the priority chemical compounds were substantiated for inclusion in the industrial laboratory control program and the system of environmental protection measures for the purpose of regular monitoring. This study demonstrates the benefits of low-temperature waste disposal compared to high-temperature methods in the context of the impact of non-carcinogenic risk on public health.

Key words: public health risk assessment, non-carcinogenic risk, atmospheric air, waste disposal, medical waste, incineration technologies; contaminants, autoclaving.

Contacts: *Fedorova Ekaterina*, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41. E-mail: katerina.fedo@gmail.com, E.Fedorova@szgmu.ru, +79995219375.

Information about authors:

Otari Khurtsilava — MD, PhD, DSc. Professor of the Department of Public Health, Economics and Health Management. President. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7199-671X>.

Olga Mironenko — MD, PhD, DSc. Professor. Head of the Department of Communal Hygiene. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1484-8251>, SPIN-code: 9368-7627.

Anatoly Kiselev — MD, PhD, D.Sc. Associate professor. Professor of the Preventive Medicine and Health Protection Department. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-2795>, SPIN-code: 7856-3975.

Ekaterina Fedorova — assistant of the Department of Communal Hygiene. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9233-7203>, SPIN-code: 3407-7243.

Denis Obukhov — graduate student of the Department of Communal Hygiene. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1444-9218>, SPIN-code: 2878-8856.

Accepted 11.05.2023

Mironenko O.V., Khurtsilava O.G., Kiselev A.V., Fedorova E.A., Obukhov D.A. Comparative characteristics of the non-carcinogenic risk to population health during low-temperature and high-temperature disposal of medical waste // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 13–22 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_13.eng

АРТРОДЕЗ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

В.В. Хоминец, С.В. Михайлов, С.Е. Жумагазиев, А.В. Щукин

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Реферат

Введение. Лечение пациентов с терминальными стадиями артроза голеностопного сустава в настоящее время продолжает оставаться актуальной проблемой в травматологии и ортопедии. Методом выбора при лечении пациентов с данной патологией является артродез голеностопного сустава.

Цель исследования — на основе анализа медицинской литературы представить краткую историческую справку и современные тенденции совершенствования операций артродеза голеностопного сустава при лечении пациентов с терминальными стадиями деформирующего артроза голеностопного сустава.

Материал и методы. В обзор вошли 95 работ отечественных и зарубежных авторов за период с 1950 по 2023 г. Поиск проводился в электронных научных базах данных PubMed, Google Scholar, Science Research Porta, eLIBRARY и CyberLeninka.

Результаты. Для выполнения артродеза применяются различные доступы к голеностопному суставу в зависимости от состояния мягких тканей, предпочтений хирурга и его опыта, а также от метода фиксации. Предложены разнообразные варианты костно-пластических материалов для увеличения частоты формирования анкилоза голеностопного сустава. Несмотря на разработку различных имплантатов (винты, пластины, интрамедуллярные стержни, аппараты внешней фиксации) в настоящее время продолжается поиск оптимального фиксатора и методики.

Заключение. Несмотря на постоянное совершенствование способов артродеза голеностопного сустава при лечении пациентов с терминальными стадиями деформирующего артроза, данная проблема по-прежнему остается актуальной.

Ключевые слова: голеностопный сустав, артроз голеностопного сустава, артродез голеностопного сустава.

Введение

Одной из актуальных проблем современной травматологии и ортопедии является лечение пациентов с деформирующим артрозом голеностопного сустава¹ [6, 50]. В настоящее время, около 1% населения всей планеты страдают данной патологией^{2,3}. Частота возникновения деформирующего артроза голеностопного сустава после травм составляет от 15 до 60 % случаев, который при III–IV стадии заболевания является основной причиной выхода пострадавших на инвалидность [3, 10]. Посттравматический характер артроза голеностопного сустава является доминирующим, составляя 70–78% случаев данной патологии⁴.

По данным специальной литературы, основными оперативными методами лечения пациентов с деформирующим артрозом голеностопного сустава III–IV стадии являются артродез и тотальное эндопротезирование [15, 20, 44]. Последний метод позволяет сохранить подвижность, разгрузить суставы среднего отдела стопы и задержать прогрессирование дегенеративных изменений в них, восстановить нормальную походку [22]. Однако, *несмотря на растущую популярность и улучшение результатов лечения пациентов, тотальное эндопротезирование по-прежнему связано с высокой частотой ревизионных операций* [16,49]. Артродез голеностопного сустава по-прежнему остается методом выбора в лечении пациентов с терминальными стадиями деформирующего артроза голеностопного сустава, основной целью которого является образование костного анкилоза большеберцово-таранного сочленения в функционально-выгодном положении и удовлетворительное восстановление функции конечности [38,47]. Отметим, что данные научной литературы свидетельствуют о тенденции к увеличению частоты выполненных операций артродеза голеностопного сустава относительно эндопротезирования [27, 30].

За более чем 140-летний период существования операции артродеза голеностопного сустава как метода лечения деформирующего артроза, разработано и предложено множество методик и способов его выполнения, а также разнообразное количество имплантатов для фиксации большеберцовой и таран-

¹Grunfeld R. Ankle arthritis: review of diagnosis and operative management / R. Grunfeld, U. Aydogan, P. Juliano // Med. Clin. North Am. — 2014. — Vol. 98, № 2. — P. 267–289. doi: 10.1016/j.mcna.2013.10.005.

²Barg A. Ankle osteoarthritis: etiology, diagnostics, and classification / A. Barg, G.I. Pagenstert, T. Hügle, M. Gloyer, M. Wiewiorski, H.B. Henninger, V. Valderrabano // Foot Ankle Clin. — 2013. — Vol. 18, № 3. — P. 411–426. doi: 10.1016/j.fcl.2013.06.001.

³Valderrabano V., Horisberger M., Russell I., Dougall H., Hintermann B. Etiology of ankle osteoarthritis. Clin Orthop Relat Res. — 2009. — Vol. 467, № 7. — P. 1800–1806. doi: 10.1007/s11999-008-0543-6.

⁴Saltzman, C.L. Epidemiology of ankle arthritis: report of a consecutive series of 639 patients from a tertiary orthopaedic center / C.L. Saltzman, M.L. Salamon, G.M. Blanchard // Iowa Orthop. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 44–46.

ной костей [38,47]. Несмотря на это, выбор методики данного оперативного пособия, а также оптимального имплантата, обеспечивающего достаточную стабильность и оптимальную компрессию между анкилозируемыми поверхностями, продолжает обсуждаться.

Цель исследования — на основе анализа медицинской литературы представить краткую историческую справку и современные тенденции артрореза голеностопного сустава при лечении пациентов с терминальными стадиями деформирующего артроза голеностопного сустава.

Материалы и методы

Нами проведен поиск отечественных и иностранных публикаций в электронных базах PubMed, Google Scholar, Science Research Porta, eLIBRARY и CyberLeninka за период с 1950 по 2023 г. Поиск проводили с использованием ключевых слов: артроз голеностопного сустава (ankle arthritis), артрорез голеностопного сустава (ankle arthrodesis), артроскопический артрорез голеностопного сустава (arthroscopic ankle arthrodesis), минимально-инвазивный артрорез (minimally invasive arthrodesis). В результате проведенного анализа источников литературы было отобрано 95 (6 отечественных и 89 зарубежных) научных работ, соответствующих теме обзора.

Результаты и обсуждение

Впервые термин «артрорез» ввел австрийский хирург Е. Albert в 1878 году, который выполнил операции, направленные на создание искусственного анкилоза коленных и голеностопных суставов при лечении пациентки с последствиями полиомиелита. Впервые в России операцию артрореза с целью стабилизации стопы выполнил К.К. Рейер в 1883 году⁵. В настоящее время в клинической практике используют много вариантов хирургических методик артрореза голеностопного сустава. При его выполнении соблюдают следующие важные принципы, сформулированные еще в 1949 году D.J. Clissan и сохраняющими свою актуальность по сегодняшний день. К ним относят: 1) максимально возможное удаление суставного хряща и кист, 2) выведение стопы в функционально выгодное положение относительно голени, 3) плотное соприкосновение анкилозируемых поверхностей костей и увеличение площади между ними при помощи костной пластики, 4) стабильная фиксация большеберцовой и таранной костей в таком положении до анкилозирования⁶ [26].

Доступы к голеностопному суставу при артрорезе

В настоящее время для артрореза голеностопного сустава используют следующие доступы: открытые (передний, латеральный (или трансфибулярный) с сохранением или без сохранения дистального отдела малоберцовой кости, задний, медиальный и их комбинации), миниартротомический и артроскопический (передний, задний) [5,24,33].

Передний продольный доступ был впервые описан Campbell W.S. в 1929 году. Он выполнял доступ медиальнее малоберцовой кости на 2 см. Hallock T. (1945) рекомендовал доступ между длинным разгибателем большого пальца и длинным разгибателем пальцев, но Nicola T. (1945) предложил выполнять передний между передней большеберцовой мышцей и длинным разгибателем большого пальца⁷. По этой методике его выполняют и в настоящее время [26].

В систематическом обзоре, проведенном Neuvil S.B.M. с соавторами (2021), отмечено, что наиболее часто используемым доступом является передний [17]. Преимуществами доступа выделяют обеспечение хорошей визуализации операционного поля, особенно при коррекции различных деформаций, сохранение малоберцовой кости и медиальной лодыжки, возможность дальнейшего выполнения эндопротезирования, а также сохранение ахиллова сухожилия, играющего дополнительную роль в компрессии между анкилозируемыми поверхностями. С другой стороны, при переднем доступе есть риск повреждения переднего сосудисто-нервного пучка [21, 26, 40].

Другие хирурги предпочитают латеральный (или трансфибулярный) доступ. Goldthwait J.E. в 1908 году впервые описал латеральный доступ с остеотомией малоберцовой кости в нижней трети для артрореза голеностопного и подтаранного суставов. Horwitz T. (1942) выполнял доступ вдоль задней границы малоберцовой кости в нижней трети и заканчивал над кубовидной костью с последующей остеотомией малоберцовой кости. Adams J.C. (1948) описал продольный доступ в проекции дистальной трети малоберцовой кости, отступая 2 см книзу от ее верхушки, затем осуществлял ее резекцию. При этом, остеотомированный фрагмент малоберцовой кости использовали в качестве аутоаллотрансплантата либо фиксировали его винтами [17,38,45].

По данным Chinnakkannu K. (2020) и Sripanich Y. (2020), трансфибулярный доступ обеспечивает хороший обзор как переднего, так и заднего отделов голеностопного сустава, меньший риск повреждения сосудисто-нервных структур, возможность использования свободного аутоаллотрансплантата малоберцовой кости [7,45]. Однако, при применении данного доступа травмируются мягкотканые структуры, окружающие наружную лодыжку, высок риск повреждения малоберцовой артерии, поверхностного малоберцового или икроножного нервов, неполноценно удаляется суставной хрящ в медиальном отделе сустава, а также нарушается целостность дистального отдела малоберцовой кости, сохранение которой имеет важное значение для эндопротезирования голеностопного сустава [7, 21, 45].

Некоторые авторы применяют задний доступ для артрореза при скомпрометированных мягких тканях по передней, латеральной или медиальной поверхностям в результате травмы, хирургическо-

⁵Michelman M.D. Артрорез и артропластика / М.Д. Михельман. — М., 1968. — С. 5–18. [Michelman M.D. Arthrodesis and arthroplasty/ M.D. Michelman. — М., 1968, pp. 5–18 (In Russian)]

⁶DeHeer P.A. Ankle arthrodesis: a literature review / P.A. DeHeer, S.M. Catoire, J. Taulman, B. Borer // Clin. Podiatr. Med. Surg. — 2012. — Vol. 29, N 4. — P. 509–527.

⁷Colonna P.C. Operative approaches to the ankle joint / P.C. Colonna, E.L. Ralston // Am J Surg. — 1951. — Vol. 82, № 1. — P. 44–54. doi: 10.1016/0002-9610(51)90295-4.

го вмешательства или инфекционного процесса⁸ [4]. В 1956 году Staples O.S. впервые описал способ артрореза большеберцово-таранно-пяточного сустава задним доступом по медиальному краю ахиллова сухожилия. White A.A. (1974) применил доступ по латеральному краю ахиллова сухожилия с Z-образным рассечением последнего для артрореза голеностопного сустава⁹. Gruen G.S. и Mears D.C. (1991) рекомендовали задний срединный доступ с остеотомией пяточной кости в месте прикрепления ахиллова сухожилия¹⁰.

Russotti G.M. и соавт. (1988) и Kile T.A. и Johnson K.A. (1994) сообщили о заднем доступе с продольным разделением ахиллова сухожилия¹¹. Преимуществами данного доступа исследователи видят низкий уровень первичных осложнений со стороны раны, возможность укрытия имплантатов и костных трансплантатов мягкими тканями, одномоментное выполнение, при необходимости, удлинения ахиллова сухожилия и остеотомии малоберцовой кости [4]. К недостаткам относят недостаточный обзор голеностопного сустава, необходимость выполнения тенотомии ахиллова сухожилия и непреднамеренное повреждение подтаранного сустава⁶.

По данным медицинской литературы, изолированный медиальный доступ редко находит применение для выполнения артрореза голеностопного сустава. Впервые данный доступ был описан Koenig F. и Schaefer P. в 1929 г. Разрез начинается на 2 см выше и сзади медиальной лодыжки, изгибается вверх на уровне лодыжки с последующим низведением до ладьевидно-клиновидного сустава. Broomhead с соавторами (1932) г. выполняли его между задним краем дистального метаэпифиза большеберцовой кости и ахилловым сухожилием с продлением по нижнему краю лодыжки до уровня таранно-ладьевидного сустава. Однако, при выполнении этого доступа существует высокая вероятность повреждения заднего сосудисто-нервного пучка. Как бы то ни было, большинство ортопедов медиальный доступ комбинируют с латеральным¹².

В 1983 году Schneider D. впервые выполнил артроскопический артрорез голеностопного сустава.

⁸Guttek N. OSG-Arthrodesis über einen posterolateralen Zugang mit der polyaxial-winkelstabilen Talarlock®-Platte [Ankle arthrodesis with an posterolateral approach using a polyaxial angle stable Talarlock® plate] / N. Guttek, S. Lebek, A. Zeh, G. Gradl, K.S. Delank, D. Wohlrab // Oper Orthop Traumatol. — 2013. — Vol. 25, № 6. — P. 615–623. doi: 10.1007/s00064-013-0253-4.

⁹White A.A. 3rd. A precision posterior ankle fusion / A.A. White // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1974. — Vol. 98. — P. 239–250. doi: 10.1097/00003086-197401000-00029

¹⁰Gruen G.S. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints / G.S. Gruen, D.C. Mears // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1991. — Vol. 268. — P. 15–20

¹¹Hammit M.D. Midline posterior approach to the ankle and hindfoot / M.D. Hammit, E.R. Hobgood, T.A. Tarquinio // Foot Ankle Int. — 2006. — Vol. 27, № 9. — P. 711–715. doi: 10.1177/107110070602700910.

¹²Mongon M.L. Tibiotalar arthrodesis in posttraumatic arthritis using the tension band technique / M.L. Mongon, K.V. Garcia Costa, C.K. Bittar, B. Livani // Foot Ankle Int. — 2013. — Vol. 34, № 6. — P. 851–855. doi: 10.1177/1071100713483097.

На сегодняшний день, артроскопический артрорез приобрел популярность благодаря накопленному клиническому опыту и усовершенствованию инструментария для его выполнения¹³. Mok T.N. и соавт. (2020) провели систематический обзор и мета-анализ исследований, опубликованных с 1990 года, в котором авторы сравнивали результаты открытого и артроскопического методов артрореза. Исследователи пришли к выводу, что при артроскопическом артрорезе частота анкилозирования и послеоперационных осложнений были значимо выше, а время наложения жгута, объем кровопотери и продолжительность госпитализации значимо меньше, чем при открытой операции [28]. По данным Pigaio J.A. и соавт. (2018), противопоказания к нему являются: активный инфекционный процесс в области оперативного вмешательства, аваскулярный некроз таранной кости и/или обширные дефекты костной ткани более 30%, варусная или вальгусная деформация стопы более 15 градусов [37]. Также, несмотря на очевидные преимущества, данная методика может сопровождаться рядом осложнений, частота которых достигает 24% [33]. Наиболее частыми осложнениями выделяют несращение, замедленное сращение и инфекцию [28]. Во время выполнения доступов, при несоблюдении анатомии, повышен риск повреждения икроножного, поверхностного и глубокого малоберцовых и подкожного нервов¹⁴.

В связи с преимуществами артроскопического способа артрореза, как минимально-инвазивного, с одной стороны, техническими сложностями и дорогостоящим оборудованием для его выполнения, с другой стороны, Paremian G.D. с группой авторов в 1992 году предложили миниартротомический способ артрореза. Авторы использовали два доступа по 1,5 см: переднемедиальный и переднелатеральный. При данной методике меньше травмируются мягкие ткани, чем при открытой, но обзор области хирургического вмешательства значительно хуже, чем при открытых доступах к голеностопному суставу. В результате миниартротомический доступ представляет собой компромисс между открытым и артроскопическим способами¹⁵.

Применение костно-пластических материалов

С целью увеличения частоты анкилозирования голеностопного сустава хирурги возлагали надежды на применение трансплантатов, которые помимо фиксации стимулировали процесс сращения. Так, J.S. Speed и соавт. (1936), R.N. Hatt (1940), R. Watson-Jones (1955) применяли в качестве трансплантата нижнюю треть большеберцовой кости, W.E. Gallie

¹³Townshend D. Arthroscopic versus open ankle arthrodesis: a multicenter comparative case series / D. Townshend, M. Di Silvestro, F. Krause, M. Penner, A. Younger, M. Glazebrook, K. Wing // J Bone Joint Surg. Am. — 2013. — Vol. 95, № 2. — P. 98–102. doi: 10.2106/JBJS.K.01240

¹⁴Crosby L.A. Complications following arthroscopic ankle arthrodesis / L.A. Crosby, T.C. Yee, T.S. Formanek, T.C. Fitzgibbons // Foot Ankle Int. — 1996. — Vol. 17, № 6. — P. 340–342. doi: 10.1177/107110079601700608

¹⁵Paremian G.D. Ankle arthrodesis: results after the miniarthrotomy technique / G.D. Paremian, S.D. Miller, M.S. Myerson // Foot Ankle Int. — 1996. — Vol. 17, № 5. — P. 247–252. doi: 10.1177/107110079601700502

(1948) — среднюю треть диафиза большеберцовой кости, А.Г. Бржозовский (1926) — ребро, O.S. Staples (1956) и С.С. Campbell (1974) — гребень подвздошной кости. Большинство отечественных авторов, таких как Н.А. Гуревич Н.А. (1924), Ф.Р. Богданов (1958), А.В. Каплан (1963), В.Д. Чаплин (1964), а также зарубежных — Т. Horwitz (1942), J.C. Adams (1948)) в своей практике применяли малоберцовую кость¹⁶.

В настоящее время, по данным мировой литературы, отсутствует консенсус по поводу использования костно-пластических материалов при артродезе голеностопного сустава. Несмотря на это, в клинической практике широко применяются следующие материалы для костной пластики: биологические (ауто-, аллотрансплантаты, биологически активные вещества, обладающие свойствами факторов роста), искусственные (или синтетические) заменители костной ткани, а также композиционные (смесь синтетических и/или биологических материалов) [11,43].

Костные аутоотрансплантаты обладают остеокондуктивными, остеоиндуктивными остеогенными свойствами, отличаются отсутствием иммунологических реакций и являются «золотым стандартом» материала для костной ткани. По данным Vienne P. (2006) и Winson I.G. (2010), донорскими участками при выполнении артродеза голеностопного сустава являются гребень подвздошной кости, проксимальный и дистальный отделы большеберцовой кости, малоберцовая кость в нижней трети^{17,18}. Аутоотрансплантаты из гребня подвздошной кости являются наиболее распространенными из-за легкости доступа и получения, незначительной болезненности, а также наличия большого количества как кортикальной, так и губчатой кости^{17,19}. Тем не менее, количество данного материала ограничено, необходимо выполнять отдельный доступ, что увеличивает время операции, а также существует риск повреждения нервов и/или сосудов и патологического перелома кости в месте забора [19].

Аллотрансплантаты значительно усовершенствовались за годы исследований и в настоящее время все чаще используются в хирургии стопы и голеностопного сустава [11,19]. Schlickewei C. с соавторами (2022) применили деминерализованный костный матрикс DBX (Synthes) и не выявили статистически значимого различия частоты несращения и осложнений при применении данного материала и без него [42]. Hollawell S. с группой авторов (2019)

при применении аллогенного костного матрикса отметили увеличение частоты анкилоза у пациентов с несращениями или с замедленными сращениями большеберцово-таранного сочленения [19].

В последнее время, по данным специальной литературы, увеличивается количество исследований, направленных на изучение роли различных веществ, стимулирующих образование кости (факторы роста). К факторам роста относятся костный морфогенетический белок, трансформирующий фактор роста бетта, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов [46]. DeVries J.G. с соавторами (2018) представили исследование, в котором оценили частоту анкилозирования голеностопного, подтаранного, таранно-ладьевидного и пяточно-кубовидного суставов в отдельности и совместно при применении аллогенного морфогенетического белка у 29 пациентов. Частота анкилоза составила 90 %, а осложнения наблюдали в 14 % случаев [12].

Синтетические костно-пластические материалы на сегодняшний день привлекают внимание исследователей для лечения костных дефектов и несращения в качестве альтернативы ауто- и аллотрансплантатам. По данным медицинской литературы, к ним относят: сульфат кальция, фосфата кальция, трикальцийфосфат, гидроксипатит, биостекла и стеклокерамику²⁰. Синтетические материалы обладают только остеокондуктивными свойствами, но в сочетании с факторами роста они могут проявлять еще и остеогенные свойства. Такие композиционные материалы в настоящее время разрабатываются и в будущем могут стать альтернативой костным аутоотрансплантатам [36,53].

Методы фиксации при артродезе голеностопного сустава

С целью окончательной фиксации достигнутого оптимального положения таранной кости относительно большеберцовой применяют винты, пластины, интрамедуллярные стержни, аппараты внешней фиксации, а также их комбинации [9, 19, 45, 52]. Дискуссии в отношении предпочитаемого метода фиксации голеностопного сустава продолжаются и в настоящее время [18, 25].

Артродез голеностопного сустава винтами впервые выполнил Zimmermann H. в 1973 году, а Wagner H. и Rock H.G. в 1982 году впервые описали способ артродеза тремя спонгиозными винтами²¹. С тех пор ортопеды предложили различные модификации этого способа. Morgan C.D. и соавт. (1985) и Maurer R.C. и соавт. (1991) применяли два перекрещивающихся винта, введенных с дистального метафиза большеберцовой кости в таранную, а Mann R.A. с соавторами (1990) — с наружной поверхности таранной кости в большеберцовую²². Holt E.S. и соавт. (1991) выполняли фиксацию тремя спонгиозными винтами диаметром 6,5 мм [21], Hendrickx R.P. с со-

¹⁶ Данилова А.Е. Артродез голеностопного сустава: дис. канд. мед. наук / Данилова А.Е. — Свердловск, 1964. — 298 с. [Danilova A.E. Ankle arthrodesis: dis. Ph.D. Sciences / Danilova A.E. — Sverdlovsk, 1964, pp. 298 (In Russian)]

¹⁷ Vienne P. Autogenous bone grafting from proximal tibia in elective foot and ankle surgery / P. Vienne, M. Maurer, L. Jankauskas // Fuss 4, — 2006. — P. 54–58. <https://doi.org/10.1007/s10302-006-0135-2>

¹⁸ Winson I.G. The use of proximal and distal tibial bone graft in foot and ankle procedures / I.G. Winson, A. Higgs // Foot Ankle Clin. — 2010. — Vol. 15, № 4. — P. 553–558. doi: 10.1016/j.fcl.2010.07.005.

¹⁹ Pape H.C. Autologous bone graft: properties and techniques / H.C. Pape, A. Evans, P. Kobbe // J Orthop. Trauma. — 2010. — Vol. 24. — P. 36–40. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181cec4a1.

²⁰ Finkemeier C.G. Bone-grafting and bone-graft substitutes. J Bone Joint Surg Am. — 2002;84(3). — P. 454–464. doi: 10.2106/00004623-200203000-00020.

²¹ Thermann T. Screw fixation for ankle arthrodeses / T. Thermann, T. Huefner, H.E. Schrott // Foot and Ankle Surgery. — 1999. — Vol. 5. — P. 131–142.

²² Mann R.A. Ankle fusion / R.A. Mann, J.W. Van Manen, K. Wapner, J. Martin // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1991. — Vol. 268. — P. 49–55.

авторами (2011) — диаметром 4,5 мм²³. Zwiip H. и соавт. (1999), Thermann H. и соавт. (1999), в свою очередь, применили четыре спонгиозных винта диаметром 6,5 мм²¹.

По данным современной медицинской литературы, винты являются наиболее часто применяемыми фиксаторами для артродеза голеностопного сустава. Данный метод наиболее дешевый, требует меньшего расслоения мягких тканей, он позволяет обеспечить достаточную стабильность и оптимальную компрессию между анкилозируемыми поверхностями большеберцовой и таранной костей [21,48,54]. Ортопеды в своей клинической практике для фиксации большеберцовой и таранной костей применяют два, три или четыре винта различного диаметра (4,5 мм, 6,0 мм, 6,5 мм, 7,0 мм или 7,3 мм) с полной или частичной резьбой. В единичных источниках имеются сведения о применении хирургами винтов с полной резьбой²³. На наш взгляд, использование винтов с полной резьбой не совсем оправдано, поскольку они не позволяют достичь эффективной компрессии. С другой стороны, возможно в фазе резорбции костных трансплантатов полная резьба позволяет защитить их от неконтролируемого сминания и потери коррекции положения анкилозируемых костей. Следует отметить, что сами авторы не приводят какого-либо обоснования для применения этих винтов. Подавляющее большинство исследователей используют для артродеза винты именно с неполной резьбой²⁴ [40,54]. Так, Rogero R.G. с группой авторов (2020) выполнили артродез голеностопного сустава тремя канюлированными винтами диаметром 7,3 мм с неполной резьбой. Авторы показали, что анкилоз достигнут в 97,5 % наблюдений. Средняя оценка по шкале FAAM-ADL составила до операции 43,7±12,1 балла, а после операции — 75,5±16,6 балла, средняя оценка по шкале ВАШ составила 8,6±1,2 и 3,7±3,0 балла, соответственно [40]. Zwiip H. (2017) при фиксации 4 спонгиозными винтами диаметром 6,5 мм у 93 пациентов отметил анкилоз голеностопного сустава в 99 % случаев сроком через 8±2 недели. Оценка по шкале AOFAS увеличилась с 36 до 85 баллов [55]. С другой стороны, при применении винтов у пациентов с остеопорозом были отмечены более высокие показатели несращения голеностопного сустава²⁵. Альтернативным является фиксация пластинами. По мнению Betz M.M. с группой авторов (2013), она обладает большей стабильностью и жесткостью по сравнению с винтами²⁶.

²³ Hendrickx R.P. Ankle fusion using a 2-incision, 3-screw technique / R.P. Hendrickx, G.M. Kerkhoffs, S.A. Stufkens, C.N. van Dijk, R.K. Marti // Oper Orthop Traumatol. — 2011. — Vol. 23, № 2. — P. 131–140. doi: 10.1007/s00064-011-0015-0.

²⁴ Zelle B.A. Primary Arthrodesis of the Tibiotalar Joint in Severely Comminuted High-Energy Pilon Fractures / B.A. Zelle, G.S. Gruen, R.L. McMillen, J.D. Dahl // J Bone Joint Surg. Am. — 2014 Jun 4;96(11):e91. doi: 10.2106/JBJS.M.00544

²⁵ Thordarson D.B., Markolf K., Cracchiolo A. Stability of an ankle arthrodesis fixed by cancellous-bone screws compared with that fixed by an external fixator. A biomechanical study. J Bone Joint Surg Am. — 1992. — Vol. 74, № 7. — P. 1050–1055

²⁶ Betz M.M. Primary stability and stiffness in ankle arthrodesis-crossed screws versus anterior plating / M.M. Betz, E.E. Benninger, P.P. Favre, K.K. Wieser, M.M. Vich, N. Espinosa // Foot Ankle Surg. — 2013. — Vol. 19, № 3. — P. 168–172. doi: 10.1016/j.fas.2013.04.006

Пластины для артродеза голеностопного сустава впервые применили Mittelmeier H. с соавторами в 1973 году. Scranton P.E. и соавт. (1980) использовали Т-образную пластину по медиальной поверхности, Wang G.J. (1993) — по латеральной, а Rowan R., Davey K.J. (1999) — по передней²⁷. Mears D.S. с соавторами в 1984 году впервые описали способ артродеза узкой динамической компрессионной пластиной. Sowa D.T. с соавторами (1989) применили модифицированную педиатрическую клинковую пластину через передний доступ, а G.S. Gruen и D.C. Mears (1991), T.W. Hanson и соавт. (2002) — 95° клинковую пластину через задний доступ¹⁰.

Согласно медицинской литературы, пластины для артродеза голеностопного сустава в настоящее время применяются по передней, задней и латеральной поверхностям, причем передняя пластина является наиболее распространенной [17,31,51]. Выбор используемой пластины обычно определяется характером деформации, предпочитаемым доступом, а также состоянием мягкотканого покрова области голеностопного сустава [51]. Coetzee J.C. с соавторами (2020) представили результаты лечения пациентов, которым выполнили артродез голеностопного сустава пластиной по передней поверхности. Частота анкилозирования составила 98 % сроком до 3-х месяцев, а оценка по шкале AOFAS составила до операции 38,3, а после операции — 82,5 балла [9]. Некоторые хирурги фиксируют большеберцовую и таранную кости пластиной по латеральной поверхности. В клиническом исследовании, проведенном Shi Z. с коллегами в 2011 году, авторы продемонстрировали, что частота анкилозирования составила 100%, а средняя оценка по шкале AOFAS была улучшена с 43,5±10,2 до 83,0±6,3 баллов у 18 пациентов, которым выполнен артродез данным способом²⁸. Установку пластины по задней поверхности для артродеза, по данным медицинской литературы, применяют редко. Zelle B.A. и соавт. (2014) выполнили артродез голеностопного сустава клинковой 95-градусной пластиной задним доступом, при котором формирование анкилоза было достигнуто в 95% случаев²⁹. В то же время, применение пластин, обеспечивающих большую жесткость фиксации, чем винты, сопровождается достаточно широким рассечением мягких тканей, погружением в ткани большой массы имплантата, что имеет более высокий риск развития инфекционных осложнений и создает проблемы с заживлением мягких тканей [54].

Перспективным является применение для артродеза голеностопного сустава передней пластины в комбинации со спонгиозными винтами. В биомеханической работе Tarkin I.S. с группой

²⁷ Scranton P.E. Ankle arthrodesis: a comparative clinical and biomechanical evaluation / P.E. Scranton, F.H. Fu, T.D. Brown // Clin Orthop Relat Res. — 1980. — Vol. 151. — P. 234–243.

²⁸ Shi Z. [Ankle arthrodesis by lateral malleolus osteotomy and internal fixation with locking proximal humeral plate] / Z. Shi, C. Zhang, W. Gu, C. Zhang, B. Zeng // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. — 2011. — Vol. 25, № 7. — P. 781–784.

²⁹ Zelle B.A. Primary Arthrodesis of the Tibiotalar Joint in Severely Comminuted High-Energy Pilon Fractures / G.S. Gruen, R.L. McMillen, J.D. Dahl // J Bone Joint Surg. Am. — 2014. — Vol. 96, № 11. — P. 91. doi: 10.2106/JBJS.M.00544

авторов (2007) доказали, что комбинация пластины и трех спонгиозных винтов обеспечивает большую жесткость, чем три спонгиозных винта³⁰. Clifford C. с авторами (2015) в проведенном биомеханическом исследовании, также отметили большую жесткость при фиксации большеберцовой и таранной костей передней пластиной и одним спонгиозным винтом по сравнению с фиксацией только пластиной³¹. Несмотря на наличие в специальной литературе данных о биомеханических преимуществах аугментации передней пластиной при артродезе голеностопного сустава винтами, клинические исследования, сравнивающие данный способ с фиксацией винтами, являются единичными³². Отметим, что в доступной литературе мы не нашли сведений о сравнительной длительности оперативного вмешательства и лучевой нагрузке.

Артродез большеберцово-таранно-пяточного сочленения интрамедуллярным стержнем

Lexer E. в 1906 году впервые выполнил артродез голеностопного и подтаранного суставов костным штифтом из малоберцовой кости¹⁶. Немецкий хирург G. Küntscher в 1960 г. впервые описал технику фиксации большеберцово-таранно-пяточного сочленения интрамедуллярным коническим стержнем без блокирования³³. Mückley T. и соавт. в 1993 г. привели методику артродеза большеберцово-таранного сочленения антеградным канюлированным компрессионным интрамедуллярным стержнем из титанового сплава, блокированным в таранной кости и верхней трети большеберцовой³⁴. Johnson K.A. в 1994 г. разработал прямой ретроградный интрамедуллярный стержень с блокированием для артродеза большеберцово-таранно-пяточного сочленения³⁵.

По сравнению с другими методами фиксации интрамедуллярные стержни обладают более высокой жесткостью на изгибание, повышенной стабильностью при ротации и способностью к дина-

мической компрессии³⁶. С другой стороны, на сегодняшний день интрамедуллярная фиксация для артродеза большеберцово-таранно-пяточного суставов показана только при определенных клинических ситуациях. К ним относится деформирующий артроз голеностопного и подтаранного суставов, несостоявшийся анкилоз или неудачное эндопротезирование голеностопного сустава, аваскулярный некроз таранной кости, нейроартропатия Шарко. Противопоказаниями к его выполнению являются интактный подтаранный сустав, недостаточный запас костной ткани с потерей высоты пяточной кости, выраженной угловой деформацией дистального отдела большеберцовой кости, а также активный инфекционный процесс в области заднего отдела стопы [14,45].

В настоящее время используют изогнутые или прямые гвозди, выбор которого является предпочтением оперирующего хирурга. По данным Thordarson D.B. и соавт. (1999) и Pelton K. и соавт. (2006), применение прямых гвоздей связано с потенциальным риском повреждения латеральной подошвенной артерии и нерва, гипертрофии кортикального слоя или стрессовых переломов большеберцовой кости и подошвенного прорыва из-за слабой кортикальной фиксации в медиальной части пяточной кости^{37,38}. Изогнутые гвозди были разработаны, чтобы приспособить латеральное смещение пяточной кости по отношению к анатомической оси большеберцовой кости. Особенностью интрамедуллярного стержня Hindfoot Arthrodesis Nail является 12-градусный изгиб, соответствующий физиологическому вальгусу заднего отдела стопы по отношению к большеберцовой кости, а также различные варианты фиксации его в большеберцовой, таранной и пяточной костях³³. Основу анатомической системы для артродеза большеберцово-таранно-пяточного сустава (A3 Fusion Nail, Stryker) составляет ретроградный интрамедуллярный стержень, который имеет двойной дистальный изгиб (один направлен назад под углом 15° и один латерально под углом 10°) для лучшей фиксации в пяточной кости и небольшой проксимальный изгиб для выравнивания с большеберцовой костью. Кроме того, внутри штифта под винтом пяточной кости имеется компрессионный болт, который используют для механической компрессии подтаранного и голеностопного суставов [39,45]. Другие авторы предлагают для фиксации большеберцово-таранно-пяточного сустава использовать систему DynaNail TTC Fusion System (MedShape), Expert Nan (Depuy Synthes) и T2 (Stryker) [35].

³⁰Tarkin I.S. Anterior plate supplementation increases ankle arthrodesis construct rigidity / I.S. Tarkin, M.A. Mormino, M.P. Clare, H. Haider, A.K. Walling, R.W. Sanders // *Foot Ankle Int.* — 2007. — Vol. 28, № 2. — P. 219–223. doi: 10.3113/FAI.2007.0219.

³¹Clifford C. A biomechanical comparison of internal fixation techniques for ankle arthrodesis / C. Clifford, S. Berg, K. McCann, B. Hutchinson // *J Foot Ankle Surg.* — 2015. — Vol. 54, № 2. — P. 188–191. doi: 10.1053/j.jfas.2014.06.002.

³²Kakarala G. Comparative study of ankle arthrodesis using cross screw fixation versus anterior contoured plate plus cross screw fixation / G. Kakarala, D.T. Rajan // *Acta Orthop Belg.* — 2006. — Vol. 72, № 6. — P. 716–721.

³³Rammelt S. Tibiototalcalcaneal fusion using the hindfoot arthrodesis nail: a multicenter study / S. Rammelt, J. Pyrc, P.H. Agren, L.A. Hartsock, P. Cronier, D.A. Friscia, S.T. Hansen, K. Schaser, J. Ljungqvist, A.K. Sands // *Foot Ankle Int.* — 2013. — Vol. 34, № 9. — P. 1245–1255. doi: 10.1177/1071100713487526.

³⁴Mückley T. Tibiotalar Arthrodesis with the Tibial Compression Nail / T. Mückley, G. Hofmann, V. Bühren // *Eur J Trauma Emerg. Surg.* — 2007. — Vol. 33, № 2. — P. 202–213. doi: 10.1007/s00068-007-1151-y.

³⁵Kile T.A. Tibiototalcalcaneal arthrodesis with an intramedullary device / T.A. Kile, R.E. Donnelly, J.C. Gehrke, M.E. Werner, K.A. Johnson // *Foot Ankle Int.* — 1994. — Vol. 15, № 12. — P. 669–673. doi: 10.1177/107110079401501208.

³⁶Brodsky J.W. Surgical correction of severe deformity of the ankle and hindfoot by arthrodesis using a compressing retrograde intramedullary nail / J.W. Brodsky, G. Verschae, S. Tenenbaum // *Foot Ankle Int.* — 2014. — Vol. 35, № 4. — P. 360–367. doi: 10.1177/1071100714523270.

³⁷Pelton K. Tibiototalcalcaneal arthrodesis using a dynamically locked retrograde intramedullary nail / K. Pelton, J.K. Hofer, D.B. Thordarson // *Foot Ankle Int.* — 2006. — Vol. 27, № 10. — P. 759–763. doi: 10.1177/107110070602701001.

³⁸Thordarson D.B. Stress fractures and tibial cortical hypertrophy after tibiototalcalcaneal arthrodesis with an intramedullary nail / D.B. Thordarson, D. Chang // *Foot Ankle Int.* — 1999. — Vol. 20, № 8. — P. 497–500. doi: 10.1177/107110079902000806.

Однако, несмотря на совершенствование вышеперечисленных имплантатов, одним из наиболее частых осложнений данного метода является несращение в одном или обоих суставах, частота которого достигает до 48%³⁹. Другими часто встречающимися осложнениями являются: глубокая и поверхностная инфекция, анкилозирование в неправильном положении, миграция металлоконструкций (переломы стержня и/или винтов), болевой синдром по подошвенной поверхности стопы [23].

Артродез голеностопного сустава аппаратом внешней фиксации

Компрессионный метод стали внедрять для усиления фиксации голеностопного сустава при артродезе. Большой вклад в его развитие внес J. Charnley. Он в 1951 году впервые применил одноплоскостной аппарат внешней фиксации для артродеза, который состоял из двух стержней [45]. В 1960-х годах Ассоциация остеосинтеза предложила стандартизованный одноплоскостной аппарат. В нашей стране впервые компрессионный артродез голеностопного сустава одноплоскостным аппаратом выполнил Н.Д. Флоренский в 1953 году. Однако, одноплоскостной аппарат не обеспечивал удержания стопы в заданном положении и достаточной ротационной стабильности²⁷. С связи с этим предложены следующие аппараты для артродеза голеностопного сустава: И.Г. Гришин (1963), Hoffmann (1980), Calandrucio (1983). Однако, опыт применения их был связан с высокой частотой возникновения инфекционно-воспалительных осложнений в области выхода стержней из-за их большого диаметра. Илизаров Г.А. и Окулов Г.В. в 1959 году впервые применили метод чрескостного компрессионного артродеза голеностопного сустава разработанным аппаратом⁴⁰. Однако, лишь в 1990-х годах в ортопедический хирургии появился интерес к применению аппарата Илизарова для артродеза, так как многие авторы считали его методом выбора в отдельных случаях. К ним относили значительный дефект костей, скомпрометированное состояние мягких тканей в области оперативного вмешательства, аваскулярный некроз таранной кости, многоплоскостные деформации, значительное укорочение конечности, неудачные предшествующие операции, острые и хронические инфекционные процессы в области голеностопного сустава, а также с сопутствующие заболевания пациентов: сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, полиневропатия [41,48,52]. Другим преимуществом этого метода является возможность ранней осевой нагрузки в послеоперационном периоде. При этом, большинство авторов применяют аппарат Илизарова [41,48,52], другие — аппарат Ассоциации Остеосинтеза (АО)

³⁹Hsu A.R., Ellington J.K., Adams S.B Jr. Tibiotalocalcaneal Arthrodesis Using a Nitinol Intramedullary Hindfoot Nail / A.R. Hsu, J.K. Ellington, S.B Jr. Adams // Foot Ankle Spec. — 2015. — Vol. 8, № 5. — P. 389–396. doi: 10.1177/1938640015598838.

⁴⁰Илизаров Г.А. Компрессионный артродез голеностопного сустава и ближайших суставов стопы / Г.А. Илизаров, Г.В. Окулов // Ортопедия, травматология. — 1976. — № 11. — С. 54–57. [Ilizarov G.A. Compression ankle arthrodesis and adjacent joints of the foot / G.A. Ilizarov, G.V. Okulov // Ortopediya, travmatologiya = Orthopedics, traumatology. — 1976, no. 11, pp. 54–57 (In Russian)]

[41], аппарат Taylor [32], гибридный аппарат внешней фиксации [13]. Li B. с соавторами (2022) привели результаты эффективности артродеза голеностопного сустава аппаратом Илизарова при лечении 63 пациентов с терминальными стадиями варусного деформирующего артроза. Анкилоз был достигнут у всех пациентов при среднем сроке 12,43±1,99 недели. Средний балл по шкале AOFAS увеличился с 42,14±8,66 до 80,90±6,80, а средний балл по шкале ВАШ — с 7,29±1,27 до 2,24±0,94, соответственно [25]. По данным Rüschemschmidt M. и соавт. (2020), артродез голеностопного сустава аппаратом внешней фиксации при острых и хронических инфекционных процессах является «золотым стандартом» [41]. Авторы, занимающиеся лечением данной патологии, приводят частоту анкилозирования голеностопного сустава от 69% до 100%, при этом рецидив заболевания возникает в 4,5–22,8% случаев, а частота осложнений составляет до 62% случаев [8,41].

В то же время, несмотря на преимущества данного метода, при применении аппаратов внешней фиксации выделяется ряд недостатков. К ним относятся: громоздкость аппаратов, неудобство для пациентов и необходимость постоянной санации мест проведения спиц [25]. Также, при использовании аппаратов внешней фиксации частота осложнений составляет более 50%. Наиболее частыми осложнениями при фиксации голеностопного сустава внешним фиксатором являются инфекционные процессы вокруг имплантатов и несращение костей [29].

Заключение

Проведенный анализ медицинской литературы по артродезу голеностопного сустава, как одного из оперативных методов лечения пациентов с терминальными стадиями деформирующего артроза, показал, что с момента его внедрения и по настоящее время предложено множество вариантов и способов его выполнения. На основании постоянного анализа результатов лечения, ошибок и осложнений, возникающих после выполнения данной операции, были сформированы важные принципы, приводящие к достижению костного анкилоза и удовлетворительному восстановлению функций конечности. Предложенные доступы для выполнения артродеза большеберцово-таранного сочленения применяются авторами в зависимости от возникшей клинической ситуации, или выбор их руководствуется личным опытом хирурга-ортопеда. Также, в настоящее время, среди авторов существует единое мнение относительно способа подготовки суставных поверхностей большеберцовой и таранной костей, а также оптимального положения стопы относительно голени.

Однако, с целью стабильной фиксации большеберцовой и таранной костей в оптимальном положении до полного сращения продолжается поиск и постоянное совершенствование имплантатов для артродеза голеностопного сустава. С целью решения перечисленных проблем, а именно, проблемы надежности фиксации голеностопного сустава и снижения частоты развития осложнений, необходима разработка новых конструкций и технологий артродезирования при лечении пациентов с терминальными стадиями деформирующего артроза.

Список литературы / References

1. *Артродезирование голеностопного сустава с использованием трех спонгиозных винтов / В.В. Хоминец, С.В. Михайлов, Д.А. Шакун, С.Е. Жумагазиев, А.В. Комаров // Травматология и ортопедия России. — 2018. — № 24(2). — С. 117–126. [Khomnits V.V. Ankle Arthrodesis with Three Cancellous Screws / V.V. Khominets, S.V. Mikhailov, D.A. Shakun, S.E. Zhumagaziev, A.V. Komarov // Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018, no. 24(2), pp. 117–126. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-117-126. (In Russian)]*
2. *Концепция современного артрорезирования голеностопного сустава при посттравматическом крузартрозе III–IV стадии / Р.О. Горбатов, В.В. Горин, В.Д. Павлов, Е.Е. Малышев // Современные технологии в медицине. — 2016. — № 8 (3). — С. 64–74. [Gorbatov R.O. The concept of modern ankle joint arthrodesis in posttraumatic coxarthrosis, grade III-IV / R.O. Gorbatov, V.V. Gorin, D.V. Pavlov, E.E. Malyshev // Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine. — 2016, no. 8(3), pp. 64–74, doi: org/10.17691/stm2016.8.3.07. (In Russian)]*
3. *Обоснование выбора операций артрорезирования или эндопротезирования у пациентов с артрозом голеностопного сустава / К.С. Михайлов, В.Г. Емельянов, Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, Е.П. Сорокин // Травматология и ортопедия России. — 2016. — № 1. — С. 21–32. [Mikhaylov K.S. Surgical decision making in patients with end-stage of ankle osteoarthritis / K.S. Mikhaylov, V.G. Emelyanov, R.M. Tikhilov, A.Yu. Kochish, E.P. Sorokin // Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia. 2016, no. (1), pp. 21–32. (in Russian). doi:10.21823/2311-2905-2016-0-1-21-32.*
4. *Abebe E. Primary Posterior Blade Plate Tibiotalar Arthrodesis: A Salvage Procedure for Complex Nonreconstructable Pilon Fractures / E. Abebe, D.J. Farrell, B. Zelle, G. Gruen // J Orthop. Trauma. — 2017. — Vol. 31. — P. 30–33. doi: 10.1097/BOT.0000000000000911.*
5. *AlSayel F. Arthrodesis of a Varus Ankle / F. AlSayel, V. Valderrabano // Foot Ankle Clin. — 2019. — Vol. 24, № 2. — P. 265–280. doi: 10.1016/j.fcl.2019.02.009.*
6. *Bendall S. Ankle Arthritis Networking: Getting the right treatment to the right patient first time / S. Bendall, P. Halliwell, A. Goldberg, A. Robinson // Foot Ankle Surg. — 2022. — Vol. 28, № 2. — P. 153–158. doi: 10.1016/j.fas.2021.03.006.*
7. *Chinnakkannu K. Mini-open vs. Transfibular Approach for Ankle Arthrodesis, Which Approach is Superior in Joint Preparation: A Cadaver Study / K. Chinnakkannu, H.M. McKissack, J.K. He, B. Alexander, J. Wilson, G.C. Viner, A. Shah // Indian J Orthop. — 2020. — Vol. 55. — P. 135–141. doi: 10.1007/s43465-020-00244-x.*
8. *Cibura C. Simultaneous septic arthrodesis of the tibiotalar and subtalar joints with the Ilizarov external fixator-an analysis of 13 patients / C. Cibura, S. Lotzien, E. Yilmaz, H. Baecker, T.A. Schildhauer, J. Gessmann // Eur J Orthop Surg Traumatol. — 2022. — Vol. 32, № 6. — P. 1063–1070. doi: 10.1007/s00590-021-03075-0.*
9. *Coetzee J.C. Management of Ankle Arthritis After Severe Ankle Trauma / J.C. Coetzee, R.S. McGaver, K.J. Seiffert, M.R. Giveans // J Orthop. Trauma. — 2020. — Vol. 34. — P. 26–31. doi: 10.1097/BOT.0000000000001697.*
10. *Da Cunha R.J. Ankle Arthroscopy for Diagnosis of Full-thickness Talar Cartilage Lesions in the Setting of Acute Ankle Fractures / R.J. Da Cunha, S.C. Karnovsky, W. Schairer, M.C. Drakos // Arthroscopy. — 2018. — Vol. 34, № 6. — P. 1950–1957. doi: 10.1016/j.arthro.2017.12.003.*
11. *Dekker T.J. Efficacy of a Cellular Bone Allograft for Foot and Ankle Arthrodesis and Revision Nonunion Procedures / T.J. Dekker, P. White, S.B. Adams // Foot Ankle Int. — 2017. — Vol. 38, № 3. — P. 277–282. doi: 10.1177/1071100716674977.*
12. *DeVries J.G. Comparison and Use of Allograft Bone Morphogenetic Protein Versus Other Materials in Ankle and Hindfoot Fusions / J.G. DeVries, B. Scharer // J Foot Ankle Surg. — 2018. — Vol. 57, № 4. — P. 707–711. doi: 10.1053/j.jfas.2017.12.010.*
13. *El-Mowafi H. Hybrid Fixation for Ankle Fusion in Diabetic Charcot Arthropathy / H. El-Mowafi, M. Abulsaad, Y. Kandil, A. El-Hawary, S. Ali // Foot Ankle Int. — 2018. — Vol. 39, № 1. — P. 93–98. doi: 10.1177/1071100717735074.*
14. *Emara K.M. Tibio-calcaneal fusion by retrograde intramedullary nailing in charcot neuroarthropathy / K.M. Emara, R. Ahmed Diab, M. Amr Hemida // Foot (Edinb). — 2018. — Vol. 34. — P. 6–10. doi: 10.1016/j.foot.2017.11.003.*
15. *Gajebasia S. Patient reported outcome measures in ankle replacement versus ankle arthrodesis - A systematic review / S. Gajebasia, T. Jennison, J. Blackstone, R. Zaidi, P. Muller, A. Goldberg // Foot (Edinb). — 2022. — Vol. 51. — P. 101874. doi: 10.1016/j.foot.2021.101874.*
16. *Hermus J.P. Complications following total ankle arthroplasty: A systematic literature review and meta-analysis / J.P. Hermus, J.A. Voeselek, E.H.E. van Gansewinkel, M.A. Witlox, M. Poeze, J.J. Arts // Foot Ankle Surg. — 2022. — Vol. 28, № 8. — P. 1183–1193. doi: 10.1016/j.fas.2022.07.004.*
17. *Heuvel S.B.M. Open Ankle Arthrodesis: a Systematic Review of Approaches and Fixation Methods / S.B.M. Heuvel, A. Doorgakant, M.F.N. Birnie, C.M. Blundell, T. Schepers // Foot Ankle Surg. — 2021. — Vol. 27, № 3. — P. 339–347. doi: 10.1016/j.fas.2020.12.011.*
18. *Heuvel S.B.M. Open Ankle Arthrodesis: A Retrospective Analysis Comparing Different Fixation Methods / S.B.M. Heuvel, D. Penning, T. Schepers // J Foot Ankle Surg. — 2022. — Vol. 61, № 2. — P. 233–238. doi: 10.1053/j.jfas.2021.07.012.*
19. *Hollawell S. The Role of Allograft Bone in Foot and Ankle Arthrodesis and High-Risk Fracture Management / S. Hollawell, B. Kane, C. Heisey, P. Greenberg // Foot Ankle Spec. — 2019. — Vol. 12, № 5. — P. 418–425. doi: 10.1177/1938640018815227.*
20. *Kim H.J. Total ankle arthroplasty versus ankle arthrodesis for the treatment of end-stage ankle arthritis: a meta-analysis of comparative studies / H.J. Kim, D.H. Suh, J.H. Yang, J.W. Lee, H.J. Kim, H.S. Ahn, S.W. Han, G.W. Choi // Int. Orthop. — 2017. — Vol. 41, № 1. — P. 101–109. doi: 10.1007/s00264-016-3303-3.*
21. *Kim J.G. Ankle Arthrodesis: A Comparison of Anterior Approach and Transfibular Approach / J.G. Kim, D.J. Ha, H.C. Gwak, C.W. Kim, J.H. Kim, S.J. Lee, Y.J. Kim, C.R. Lee, J.H. Park // Clin. Orthop. Surg. — 2018. — Vol. 10, № 3. — P. 368–373. doi: 10.4055/cios.2018.10.3.368.*
22. *Le V. Ankle Arthritis / V. Le, A. Veljkovic, P. Salat // Foot & Ankle Orthopaedics. — 2019. — Vol. 4, № 3. — P. 1–16. doi: 10.1177/2473011419852931.*
23. *Lee B.H. Tibiotalocalcaneal Arthrodesis With the Hindfoot Arthrodesis Nail: A Prospective Consecutive Series From a Single Institution / B.H. Lee, C. Fang, R. Kunnasegaran, G. Thevendran // J Foot Ankle Surg. — 2018. — Vol. 57, № 1. — P. 23–30. doi: 10.1053/j.jfas.2017.05.041.*
24. *Lee D.Y. A modified transfibular technique of ankle arthrodesis using partial fibular resection and onlay bone graft / D.Y. Lee, M.G. Kyung, Y.J. Cho, S. Hwang, H.W. Kang,*

D.O. Lee // PLoS One. — 2020. — Vol. 15, № 10. — P. e0241141. doi: 10.1371/journal.pone.0241141.

25. *Li B.* Effectiveness of Ilizarov Ankle Arthrodesis in the Treatment of End-Stage Varus Ankle Osteoarthritis: A Retrospective Study / B. Li, S. Wang, Q. Li, Z. Zhang, J. Li, H. Yang, L. Liu // Orthop. Surg. — 2022. — Vol. 14, № 5. — P. 937-945. doi: 10.1111/os.13286.

26. *Mendicino S.S.* Open ankle arthrodesis / S.S. Mendicino, A.L. Kreplick, J.L. Walters // Clin. Podiatr. Med. Surg. — 2017. — Vol. 34, № 4. — P. 489–502. doi: 10.1016/j.cpm.2017.05.006.

27. *Milstrey A.* Trends in arthrodeses and total joint replacements in Foot and Ankle surgery in Germany during the past decade-Back to the fusion? / A. Milstrey, C. Domnick, P. Garcia, M.J. Raschke, J. Evers, S. Ochman // Foot Ankle Surg. — 2021. — Vol. 27, № 3. — P. 301–304. doi: 10.1016/j.fas.2020.05.008.

28. *Mok T.N.* Open versus arthroscopic ankle arthrodesis: a systematic review and meta-analysis / T.N. Mok, Q. He, S. Panneerselavam, H. Wang, H. Hou, X. Zheng, J. Pan, J. Li // J Orthop. Surg. Res. — 2020. — Vol. 15, № 1. — P. 187. doi: 10.1186/s13018-020-01708-4.

29. *Morasiewicz P.* Clinical evaluation of ankle arthrodesis with Ilizarov fixation and internal fixation / P. Morasiewicz, M. Dejneke, W. Orzechowski, W. Urbański, M. Kulej, S.Ł. Dragan, S.F. Dragan, Ł. Pawik // BMC Musculoskelet Disord. — 2019. — Vol. 20, № 1. — P. 167. doi: 10.1186/s12891-019-2524-1.

30. *Novoa-Parra C.D.* Trend in Spain in the use of total ankle arthroplasty versus arthrodesis in the period 1997-2017 / C.D. Novoa-Parra, E. Gil-Monzó, R. Díaz-Fernández, A. Lizaaur-Utrilla // Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed). — 2021:S1888-4415(21)00016-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recot.2020.10.011.

31. *Ochman S.* Die Arthrodesse des oberen Sprunggelenks und Rückfußes [Arthrodesis of the Upper Ankle and Subtalar Joint - Indication and Technique] / S. Ochman, A. Milstrey, J. Evers, M.J. Raschke // Z Orthop. Unfall. — 2021. — Vol. — 159, № 3. — P. 337–352. doi: 10.1055/a-0968-9672.

32. *Ordas-Bayon A.* Ankle arthrodesis using the Taylor Spatial Frame for the treatment of infection, extruded talus and complex pilon fractures / A. Ordas-Bayon, K. Logan, P. Garg, F. Peat, M. Krkovic // Injury. — 2021. — Vol. 52, № 4. — P. 1028–1037. doi: 10.1016/j.injury.2021.02.003.

33. *Park J.H.* Arthroscopic Versus Open Ankle Arthrodesis: A Systematic Review / J.H. Park, H.J. Kim, D.H. Suh, J.W. Lee, H.J. Kim, M.J. Oh, G.W. Choi // Arthroscopy. — 2018. — Vol. 34, № 3. — P. 988–997. doi: 10.1016/j.arthro.2017.08.284.

34. *Pellegrini M.J.* Outcomes of Tibiotalocalcaneal Arthrodesis Through a Posterior Achilles Tendon-Splitting Approach / M.J. Pellegrini, A.P. Schiff, S.B. Jr Adams, J.K. DeOrio, M.E. Easley, J.A. Nunley // Foot Ankle Int. — 2016. — Vol. 37, № 3. — P. 312–319. doi: 10.1177/1071100715615398.

35. *Perez-Aznar A.* Tibiotalocalcaneal arthrodesis with a retrograde intramedullary nail: a prospective cohort study at a minimum five year follow-up / A. Perez-Aznar, B. Gonzalez-Navarro, L.L. Bello-Tejada, C. Alonso-Montero, A. Lizaaur-Utrilla, F.A. Lopez-Prats // Int. Orthop. — 2021. — Vol. 45, № 9. — P. 2299–2305. doi: 10.1007/s00264-020-04904-3.

36. *Peterson J.R.* The Use of Bone Grafts, Bone Graft Substitutes, and Orthobiologics for Osseous Healing in Foot and Ankle Surgery / J.R. Peterson, F. Chen, E. Nwankwo, T.J. Dekker, S.B. Adams // Foot Ankle Orthop. — 2019. — Vol. 4, № 3:2473011419849019. doi: 10.1177/2473011419849019.

37. *Piraino J.A.* Arthroscopic Ankle Arthrodesis: An Update / J.A. Piraino, M.S. Lee // Clin. Podiatr. Med. Surg. — 2017. — Vol. 34, № 4. — P. 503–514. doi: 10.1016/j.cpm.2017.05.007.

38. *Prissel M.A.* Ankle Arthrodesis: A Retrospective Analysis Comparing Single Column, Locked Anterior Plating to Crossed Lag Screw Technique / M.A. Prissel, G.A. Simpson, S.A. Sutphen, C.F. Hyer, G.C. Berlet // J Foot Ankle Surg. — 2017. — Vol. 56, № 3. — P. 453–456. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.007.

39. *Richter M.* Tibiotalocalcaneal arthrodesis with a triple-bend intramedullary nail (A3)-2-year follow-up in 60 patients / M. Richter, S. Zech // Foot Ankle Surg. — 2016. — Vol. 22, № 2. — P. 131–138. doi: 10.1016/j.fas.2015.06.005.

40. *Rogero R.G.* Ankle Arthrodesis Through a Fibular-Sparing Anterior Approach / R.G. Rogero, D.J. Fuchs, D. Corr, R.J. Shakked, S.M. Raikin // Foot Ankle Int. — 2020. — Vol. 41, № 12. — P. 1480–1486. doi: 10.1177/1071100720946740.

41. *Rüschenschmidt M.* External versus internal fixation for arthrodesis of chronic ankle joint infections - A comparative retrospective study / M. Rüschenschmidt, M. Glombitza, J. Dahmen, P.M. Hax, R. Lefering, E. Steinhausen // Foot Ankle Surg. — 2020. — Vol. 26, № 4. — P. 398–404. doi: 10.1016/j.fas.2019.05.001.

42. *Schlickewei C.* Does Demineralized Bone Matrix Affect the Nonunion Rate in Arthroscopic Ankle Arthrodesis? / C. Schlickewei, J.A. Neumann, S. Yarar-Schlickewei, H. Rippenhof, V. Valderrabano, K.H. Frosch, A. Barg // J Clin. Med. — 2022. — Vol. 11, № 13. — P. 3893. doi: 10.3390/jcm11133893.

43. *Schmidt A.H.* Autologous bone graft: Is it still the gold standard? Injury. — 2021. — Vol. 52. — P. 18–22. doi: 10.1016/j.injury.2021.01.043.

44. *Shih C.L.* Clinical Outcomes of Total Ankle Arthroplasty Versus Ankle Arthrodesis for the Treatment of End-Stage Ankle Arthritis in the Last Decade: a Systematic Review and Meta-analysis / C.L. Shih, S.J. Chen, P.J. Huang // J Foot Ankle Surg. — 2020. — Vol. 59, № 5. — P. 1032–1039. doi: 10.1053/j.jfas.2019.10.008.

45. *Sripanich Y.* Open Ankle Arthrodesis: Transfibular Approach / Y. Sripanich, J. Steadman, V. Valderrabano, A. Barg // Techniques in Foot & Ankle Surgery. — 2020. — Vol. 19, № 1. — P. 26–36. *Steele J.R.* Tibiotalocalcaneal Arthrodesis Using a Novel Retrograde Intramedullary Nail / J.R. Steele, A.L. Lazarides, J.K. DeOrio // Foot Ankle Spec. — 2020. — Vol. 13, № 6. — P. 463–469. doi: 10.1177/1938640019883138.

46. *Sun H.* Recombinant human platelet-derived growth factor-BB versus autologous bone graft in foot and ankle fusion: A systematic review and meta-analysis / H. Sun, P.P. Lu, P.H. Zhou, S.W. Sun, H.T. Zhang, Y.J. Liu, X. Yang, X.F. Shen, H.L. Yang // Foot Ankle Surg. — 2017. — Vol. 23, № 1. — P. 32–39. doi: 10.1016/j.fas.2016.02.001.

47. *Suo H.* End-stage Ankle Arthritis Treated by Ankle Arthrodesis with Screw Fixation Through the Transfibular Approach: A Retrospective Analysis / H. Suo, H. Liang, Z. Wang // Orthop. Surg. — 2020. — Vol. 12, № 4. — P. 1108–1119. doi: 10.1111/os.12707.

48. *Teramoto A.* Screw Internal Fixation and Ilizarov External Fixation: A Comparison of Outcomes in Ankle Arthrodesis / A. Teramoto, K. Nozaka, T. Kamiya, T. Kashiwagura, H. Shoji, K. Watanabe, Y. Shimada, T. Yamashita // J Foot Ankle Surg. — 2020. — Vol. 59, № 2. — P. 343–346. doi: 10.1053/j.jfas.2019.09.012.

49. *Vale C.* Complications after total ankle arthroplasty-A systematic review / C. Vale, J.F. Almeida, B. Pereira, R. Andrade, J. Espregueira-Mendes, T.M. Gomes, X.M. Oliva // Foot Ankle Surg. — 2023. — Vol. 29, № 1. — P. 32–38. doi: 10.1016/j.fas.2022.09.010.

50. *Veljkovic A.N.* Outcomes of Total Ankle Replacement, Arthroscopic Ankle Arthrodesis, and Open Ankle Arthrodesis

esis for Isolated Non-Deformed End-Stage Ankle Arthritis / A.N. Veljkovic, T.R. Daniels, M.A. Glazebrook, P.J. Dryden, M.J. Penner, K.J. Wing, A.S.E. Younger // *J Bone Joint Surg Am.* — 2019. — Vol. 101, № 17. — P. 1523–1529. doi: 10.2106/JBJS.18.01012.

51. *Vier D.* Open Ankle Arthrodesis for Deformity Correction / D. Vier, T.A. Irwin // *Foot Ankle Clin.* — 2022. — Vol. 27, № 1. — P. 199–216. doi: 10.1016/j.fcl.2021.11.009.

52. *Wang S.* Is Ankle Arthrodesis With an Ilizarov External Fixator an Effective Treatment for Septic Ankle Arthritis? A Study With a Minimum of 6 Years of Follow-up / S. Wang, B. Li, X. Yu, H. Wu, L. Liu // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2022. doi: 10.1097/CORR.0000000000002418.

53. *Wee J., Thevendran G.* The role of orthobiologics in foot and ankle surgery: Allogenic bone grafts and bone graft substitutes. *EFORT Open Rev.* — 2017. — Vol. 2, № 6. — P. 272–280. doi: 10.1302/2058-5241.2.160044.

54. *Yasui Y.* Ankle arthrodesis: A systematic approach and review of the literature / Y. Yasui, C.P. Hannon, D. Seow, J.G. Kennedy // *World J Orthop.* — 2016. — Vol. 7, № 11. — P. 700–708. doi: 10.5312/wjo.v7.i11.700.

55. *Zwipp H.* Arthrodesis of the Ankle / H. Zwipp // *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* — 2017. — Vol. 84, № 1. — P. 13–23.

Контакты: *Жумагазиев Саян Елемесьевич*, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6. E-mail: shumagasiev@mail.ru, +7 921 342 50 90.

Сведения об авторах:

Хоминец Владимир Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры (начальник клиники) военной травматологии и ортопедии — главный травматолог МО РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9391-3316>, SPIN-код: 5174-4433.

Михайлов Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий ортопедическим отделением. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0098-8085>, SPIN-код: 2086-1862.

Жумагазиев Саян Елемесьевич — адъюнкт кафедры военной травматологии и ортопедии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-2022>, SPIN-код: 1226-5639.

Щукин Алексей Вячеславович — кандидат медицинских наук, преподаватель клиники военной травматологии и ортопедии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-84786>, SPIN-код: 9717-5714.

Материал поступил в редакцию 30.03.2023

Хоминец В.В., Михайлов С.В., Жумагазиев С.Е., Щукин А.В. Артродез голеностопного сустава: современное состояние проблемы (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 23–33. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_23

ANKLE ARTHRODESIS: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM (REVIEW)

V.V. Khominets, S.V. Mikhailov, S.E. Zhumagaziev, A.V. Shchukin

S.M. Kirov Military Medical Academy. Russia, 194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva Street, 6

Abstract

Introduction. The treatment of patients with end-stage ankle arthritis continues to be an urgent problem in traumatology and orthopedics. The method of choice of patients' treatment with this pathology is ankle arthrodesis.

The aim of the study is to present a brief historical background and current trends in improving ankle arthrodesis operations in the treatment of patients with terminal stages of ankle deforming arthritis based on the analysis of medical literature.

Material and methods. The review included 94 papers by domestic and foreign authors during 1950–2023. The search was carried out in electronic scientific databases PubMed, Google Scholar, Science Research Porta, eLIBRARY and Cyber Leninka.

Results. Various approaches used to perform ankle arthrodesis depending on the condition of the soft tissues, the preferences of the surgeon and his experience, as well as on the method of fixation. A variety of options for osteoplastic materials have been proposed to increase the incidence of ankylosis of the ankle joint. Despite the development of various implants (screws, plates, intramedullary rods, external fixation devices), the search for the optimal fixator and technique is currently ongoing.

Conclusion. Despite the constant improvement of methods of ankle arthrodesis in the treatment of patients with end-stage stages of deforming arthritis, this problem still remains relevant.

Keywords: ankle joint, ankle arthritis, ankle arthrodesis.

Contacts: *Sayan Zhumagaziev*, Russia, 194044, Saint-Petersburg, ul. Academika Lebedeva, 6. E-mail: shumagasiev@mail.ru, +7 921 342 50 90.

Information about authors:

Vladimir Khominets — MD, PhD, D.Sc. Professor. Head of department (Head of clinic) of military traumatology and orthopedics. Chief traumatologist of the ministry of defense of the Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9391-3316>, SPIN code: 5174-4433.

Sergey Mikhailov — MD, PhD. Head of the Orthopedic Department of the Clinic of Military Traumatology and Orthopedics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0098-8085>, SPIN- code: 2086-1862.

Sayan Zhumagaziev — MD, adjunct of the Department of Military Traumatology and Orthopedics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-2022>, SPIN- code: 1226-5639.

Aleksei Shchukin — MD, PhD, lecturer of the Department of the Department of Military Traumatology and Orthopedics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-84786>, SPIN- code: 9717-5714.

Accepted 30.03.2023

Khominets V.V., Mikhailov S.V., Zhumagaziev S.E., Shchukin A.V. Ankle arthrodesis: current status of the problem (review) // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 23–33 (in Russian). DOI:10.47843/2074-9120_2023_2_23.eng

НАРУШЕНИЕ СУБХОНДРАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И АКТИВАЦИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННЕЙ СТАДИИ ОСТЕОАРТРОЗА

С.В. Белова, Е.В. Гладкова, В.Ю. Ульянов

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Россия, 410002, Саратов, ул. им. Н.Г. Чернышевского, д. 148

Реферат

Введение. Несмотря на несомненные достижения последних лет, достигнутые в области диагностики и терапии остеоартроза, его молекулярные механизмы окончательно не раскрыты и нет эффективной методологии полного излечения данной патологии.

Цель исследования — изучение роли субхондрального ремоделирования и процессов перекисного окисления липидов в патогенезе ранней стадии остеоартроза коленных суставов.

Материалы и методы. Всем обследованным выполнялось рентгенологическое исследование коленных суставов. Состояние субхондрального ремоделирования оценивалось по изменению концентрации в сыворотке крови показателей резорбтивных процессов — С-концевых телопептидов коллагена I типа и пиридинолина. Процессы костеобразования были охарактеризованы по уровню активности костной щелочной фосфатазы. О состоянии процессов перекисного окисления липидов судили по интенсивности образования в сыворотке крови гидроперекисей липидов и малонового диальдегида. Суммарная активность антиоксидантной системы оценена по общему антиоксидантному статусу. Клеточное ферментное звено антиоксидантной системы изучали, исследуя степень суммарной активности четырех разновидностей супероксиддисмутазы и активность каталазы.

Результаты и обсуждение. У обследованных пациентов уже на ранней стадии остеоартроза коленных суставов имелись выраженные нарушения субхондрального ремоделирования костной ткани, проявляющиеся повышением маркеров костеобразования (костная щелочная фосфатаза) и костной резорбции (пиридинолин и С-концевые телопептиды коллагена I типа), что ассоциировалось с возрастающей активностью процессов перекисного окисления липидов, судя по достоверно нарастающему уровню гидроперекисей липидов и малонового диальдегида. Кроме того, отмечалось достоверное возрастание степени суммарной активности четырех разновидностей супероксиддисмутазы и снижение активности каталазы на фоне несущественного снижения общей активности антиоксидантной системы.

Заключение. Установленные факты могут быть полезны в объективизации оценки пациентов с ранней стадией остеоартроза коленных суставов при выборе путей коррекции данного состояния.

Ключевые слова: остеоартроз, ранняя стадия, субхондральное ремоделирование, перекисное окисление липидов.

Введение

Остеоартроз (ОА) — распространенное прогрессирующее воспалительно-дегенеративное заболевание суставов [1], влияющее на качество жизни пациентов [11] и характеризующееся наличием субхондрального склероза, эрозией суставного хряща и реактивного синовита [4]. Несмотря на несомненные достижения последних лет, достигнутые в области диагностики и терапии ОА, его молекулярные механизмы окончательно не раскрыты и нет эффективной методологии полного излечения данной патологии [6].

ОА является полифакторным заболеванием [10]. Долгое время ведущим патогенетическим механизмом возникновения и развития ОА считалось нарушение равновесия между синтетическими и деструктивными процессами в ткани суставного хряща, которая, как выяснилось в ходе многочисленных исследований, является аваскулярной, что объясняет низкую функциональную активность хондроцитов и невысокую скорость восстановительных процессов поврежденного матрикса суставного хряща [2]. Как правило, при ОА страдают все суставные структуры, в том числе и субхондральная кость, изменение метаболизма которой способствует

ухудшению качества матрикса хряща [12]. В настоящее время разобрано в системе субхондрального ремоделирования с последующим расстройством морфофункциональной деятельности сустава признано рядом исследователей ведущим патологическим механизмом прогрессирования ОА [11].

Среди множества патогенетически значимых факторов возникновения и развития ОА немаловажное значение придается процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ), неконтролируемая интенсификация которых приводит к деструктуризации клеточных мембран и избыточному образованию активных форм кислорода [9], источником которых являются процессы дыхания в клетках, катализируемые различными ферментами. Важное участие процессов перекисного окисления фосфолипидов клеточных мембран в патологическом нарушении функционирования клеток и тканей доказывается множественными публикациями на эту тему, что установлено также для соединительнотканной патологии [5, 7]. В физиологических условиях процессы ПОЛ являются неотъемлемой частью метаболического гомеостаза организма и представляют собой сложный механизм, для которого субстратом окисления в клеточных мембранах служат

полиненасыщенные жирные кислоты, являющиеся структурной единицей фосфолипидов. Данный процесс заключается в распаде липидных радикалов, присоединении к липидам активной формы молекулярного кислорода, утрате двойных связей в полиненасыщенных липидных ацилах, результатом чего является повреждение липидных и клеточных мембран. От нарушения целостности мембран клетки зависит нарушения ее функциональной активности, сопряженные с изменениями проницаемости и процессов транспортировки биологически значимых молекул, деятельности мембранных рецепторов и ферментов, что оказывает негативное воздействие на нейтрализацию токсичных свободных радикалов. Известно негативное влияние интенсификации процессов ПОЛ в деструкции соединительнотканых биополимеров суставных структур при поздних стадиях ОА [5, 7]. Однако на сегодняшний день особенности функционирования механизмов ПОЛ и их патогенетическая роль в инициации ремоделирования скелетных соединительных тканей при начальных стадиях ОА окончательно не выяснены.

Цель исследования — изучение роли субхондрального ремоделирования и процессов ПОЛ в патогенезе ранней стадии ОА коленных суставов.

Материалы и методы

В научном исследовании было задействовано 49 пациентов (18 мужчин и 31 женщина) с начальными проявлениями ОА коленных суставов, которые составили опытную группу. Возраст обследуемых был в пределах 37–56 лет. В группу контроля вошли 22 донора без клинических проявлений заболевания и суставной патологии. Критерием отбора в исследование являлась клиническая картина ранних проявлений ОА, характерных для нулевой и первой стадии заболевания. Критериями исключения из исследования служило наличие сопутствующей патологии, способной оказывать влияние на результаты изучаемых параметров, хондропротекторная, гормоно-заместительная и курсовая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, а также имевшиеся в анамнезе травмы капсульно-связочного аппарата суставов и проявления выраженного болевого синдрома в коленном суставе.

Включенные в исследование лица дали информированное согласие на проведение комплексного (клинического, инструментального, лабораторного) обследования согласно положениям Хельсинкской декларации (1964). Проведение исследования одобрено локальным комитетом по этике *ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России* (протокол № 2 от 02.02.2022 г.).

У всех пациентов проводился сбор анамнестических данных и жалоб, определялся ортопедический статус. Кроме того, выполнялось рентгенологическое обследование коленных суставов в прямой (максимально разогнутое положение коленных суставов) и в боковой (сгибание сустава до 15° в положении лежа) проекциях. Рентгенограммы оценивали по критериям J.H. Kellgren, J.S. Lawrence (1957)¹.

¹Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis // *Ann Rheum Dis.* — 1957. — Vol. 16, № 4. — P. 494–502. doi: 10.1136/ard.16.4.494

О состоянии процессов ПОЛ судили по интенсивности образования в сыворотке крови гидроперекисей липидов (LPO) (Lipid Hydroperoxide Assay Kit, Cayman Chemical (США)) и малонового диальдегида (МДА)². Суммарная активность антиоксидантной системы (АОС) оценена по общему антиоксидантному статусу (ImAnOx (Total antioxidative status/capacity (TAS/TAC) Kit), Immundiagnostic AG (Германия)).

Клеточное ферментное звено АОС описывали, исследуя степень суммарной активности четырех разновидностей супероксиддисмутазы (SOD / Cu, Zn, Mn, Fe) с использованием набора Superoxide Dismutase Assay Kit (Cayman Chemical Co., США) и изучая активность каталазы (Cat) (Catalase Assay Kit, Cayman Chemical Co., США). Все вышеперечисленные исследования выполнены методом иммуноферментного анализа на фотометре EPOCH TM (BioTek (США)).

Состояние субхондрального ремоделирования оценивалось по изменению концентрации в сыворотке крови показателей резорбтивных процессов — С-концевых телопептидов коллагена I типа (β-CrossLaps) и пиридинолина (PYD), измеренных методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Процессы костеобразования были охарактеризованы по уровню активности костной щелочной фосфатазы (BAP — bone alkaline phosphatase).

Статистическая обработка цифровых данных проведена с помощью прикладного пакета Statistica 6.0. Различия значений между сопоставляемыми группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, т. к. распределение полученных данных отличалось от нормального согласно вычисленным критериями Стьюдента и Шапиро-Уилкса. Результаты исследования считались достоверно значимыми при значении $p < 0,05$ и представлялись в виде медианы (Me) с указанием квартильных размахов (нижний (25 %) и верхний (75 %) квартили).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного рентгенологического обследования у 20 пациентов опытной группы была диагностирована нулевая стадия ОА без рентгенологических изменений суставов, у 29 пациентов — первая стадия заболевания с единичными остеофитами на поверхности сустава. В группе контроля рентгенологических признаков ОА не выявлено.

Сбор анамнестических данных и жалоб показал, что пациентов с нулевой стадией заболевания беспокоили периодически возникающие боли в области коленного сустава при занятиях спортом, после подъема тяжести и длительной ходьбы, проходящие после прекращения физической нагрузки. Пациенты с первой стадией обращали внимание на появление крепитации в коленном суставе, ощущение ско-

²Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // *Лабораторное дело.* — 1989. — № 7. — С. 8–10. [Korobeynikova E.N. Modification of detection of lipid peroxidation products in reaction with thiobarbituric acid // *Laboratornoe delo = Laboratory Science.* — 1989. — № 7. — P. 8–10. (In Russian)]

ванности по утрам, а также на болезненность коленного сустава при пальпации. В контрольной группе описанных выше проявлений ОА не наблюдалось.

Одним из многочисленных патогенетических механизмов возникновения и развития ОА является нарушенный метаболизм костной ткани, который представлен ее динамичным ремоделированием, где процессы костеобразования сменяются костной резорбцией [16].

В качестве маркера костеобразования использовали определение активности костной щелочной фосфатазы ВАР, представляющей собой фермент, относящийся к группе гидролаз, и осуществляющий процесс дефосфорилирования [8]. Различные виды щелочной фосфатазы обнаружены во многих

органных тканях, большое ее количество находится в паренхиме печени, в клетках слизистой кишечника, а также в костном матриксе. В организме человека щелочная фосфатаза представлена несколькими изоформами — плацентарной, кишечной, печеночной, почечной и костной, последняя получила название «остаза». Остаза является маркером активности остеобластов, принимающих участие в формировании костного матрикса. В нашем исследовании при определении содержания ВАР у пациентов с ранними проявлениями ОА было установлено выраженное ($p < 0,001$) повышение ее активности в сыворотке крови по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 1), что указывало на увеличение синтетической активности остеобластов.

Таблица 1. Концентрация маркеров субхондрального ремоделирования у пациентов с ранней стадией остеоартроза коленных суставов

Table 1. Concentrations of subchondral bone remodeling markers in patients with early knee osteoarthritis

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group (n=22)	Пациенты с ранней стадией остеоартроза / Patients with early osteoarthritis (n=49)
Костная щелочная фосфатаза, ед/л / Bone alkaline phosphatase (BAP), u/l	24,00 (21,90; 25,80)	33,20 (32,25; 34,60) ($p < 0,001$)*
Пиридинолин, нг/мл / Pyridinoline (PYD), ng/ml	4,27 (3,63; 5,20)	4,95 (4,28; 8,63) ($p < 0,01$)*
С-концевые телопептиды коллагена I типа, нг/мл / C-terminal telopeptide of type I collagen (b-Cross-Laps), ng/ml	0,37 (0,24; 0,45)	0,44 (0,35; 0,52) ($p < 0,01$)*

Примечание: Ме (25%; 75%); *p — уровень значимости различий ($p < 0,05$) при сравнении группы контроля и группы пациентов с ранней стадией остеоартроза; n — число наблюдений

Note: Me (25%; 75%); *p — significance of differences ($p < 0.05$) when comparing the control group to patients with early osteoarthritis; n — the number of observations

В организации костного матрикса решающее значение принадлежит коллагеновым молекулам I типа, в связи с чем, для решения диагностических задач используют обнаружение фрагментарных соединений, образующихся в результате распада коллагена [3, 13].

Измерение содержания структурных компонентов коллагена в сыворотке крови в нашем исследовании показало повышенный уровень маркеров костной резорбции. Выявлено, что уровень b-Cross Laps, являющийся продуктом деградации коллагена I типа, составляющего 90 % органического матрикса костной ткани, при ОА существенно превышал ($p < 0,01$) его сывороточные концентрации у лиц группы контроля (таблица 1). Данный телопептид является специфичным при распаде коллагена I типа, так как в дальнейшем не катаболизируется.

Поломки в программе синтеза коллагена как одного из основных составляющих компонентов экстрацеллюлярного матрикса субхондральной кости и нарушения пространственной ориентации его молекул могут приводить к тяжелым соединительнотканым патологиям. В физиологических условиях в молекуле вновь синтезируемого коллагена, включающегося в матрикс костной ткани, начинают образовываться межмолекулярные связи в виде PYD и дезоксипиридинолина, синтезирующихся путем посттрансляционной модификации молекул коллагена. Местоположением PYD являются

карбоксо- и аминоконцевые телопептиды коллагеновой спирали. Являясь зрелыми поперечными сшивками, PYD характерен для коллагена I типа, при деструкции которого молекулярные фрагменты, в том числе и пиридинолина, попадают в системный кровоток, что делает данный показатель специфичным для оценки резорбтивной активности костной ткани [14]. Нами при определении PYD у пациентов с ранними признаками ОА коленных суставов установлено его достоверно ($p < 0,01$) повышенное содержание в сыворотке крови, превышающее значения у лиц контрольной группы (таблица 1), свидетельствующее о нарушении целостности межмолекулярных связей в полипептидных цепях коллагена I типа, что негативным образом сказывалось на качественном состоянии матрикса костной ткани.

При сравнении количественных изменений обнаруженных продуктов деструкции молекул коллагена I типа, как интегральных показателей процессов деструкции матрикса субхондральной кости было установлено, что у пациентов с ОА уровень PYD в 3,4 раза был превышен по сравнению со значениями в группе контроля; при этом концентрация b-CrossLaps была превышена в 1,5 раза. Данный факт следует учитывать при оценке диагностической ценности b-CrossLaps и PYD как объективных маркеров деструктуризации коллагеновых молекул субхондральной кости у пациентов с ранними проявлениями ОА.

У обследованных нами пациентов с ОА коленных суставов на ранней стадии исследование процессов ПОЛ, реакций окисления полиненасыщенных жирных кислот, в результате которых образуются свободные радикалы, демонстрировали статистически достоверно ($p < 0,001$) нарастающий уровень LPO в сыворотке крови больных по сравнению с уровнем лиц группы контроля (рисунок 1), как и в других

исследованиях³. LPO, относящиеся к первичным продуктам, образующимся в результате процессов ПОЛ, принимают участие в последующем аутоокислении липидов, а также играют важную роль в дестабилизационной деструкции плазматических мембран, что приводит к ослаблению барьерных их характеристик и формированию функциональной несостоятельности [15].

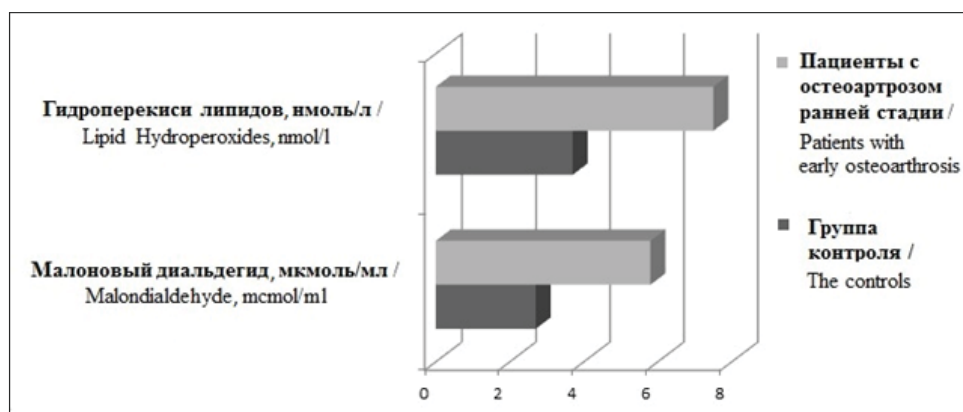


Рисунок 1. Концентрация продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови пациентов с ранней стадией остеоартроза коленных суставов

Figure 1. The serum concentration of lipid peroxidation products in patients with early knee osteoarthritis

При определении концентрации вторичного продукта процессов ПОЛ — МДА, являющегося результатом разложения эндопероксидов полиненасыщенных жирных кислот, нами также установлено его статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение (рисунок 1), схожее с результатами других авторов [9]. В других исследованиях аналогичной направленности у больных, страдающих ОА, авторы также выявили повышение активности процессов ПОЛ, судя по повышенному уровню МДА и диеновых конъюгатов. При этом авторы указывали на зависимость напряженности изучаемых процессов от рентгенологической стадии заболевания, что могло означать участие процессов ПОЛ, как в возникновении, так и дальнейшем прогрессировании данной патологии⁴. Обладая токсичным действием в отношении клеточных мембран и находясь в повышенном количестве в крови, МДА имеет все предпосылки для оказания деструктивного воздействия на клетки структурных компонентов сустава.

Интенсификации процессам ПОЛ и активному образованию свободных радикалов противостоит система антиоксидантной защиты организма,

и, в частности, ее антиоксидантные ферменты SOD и Cat, инактивирующие супероксид анион радикал и перекись водорода.

При определении степени суммарной активности четырех разновидностей SOD/Cu, Zn, Mn, Fe, одного из основных ферментных антиоксидантов, отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение ее активности, что отражено в таблице 2. SOD является широко востребованным ферментом, участвующим в кислородном метаболизме, защищая структуру клеток от прямой или косвенной повреждающей агрессии свободных радикалов. Относясь к семейству металлопротеинов, которые катализируют химическую реакцию взаимодействия двух агрессивных супероксидных радикалов (O_2^-), SOD превращает токсичные супероксидные радикалы кислорода (O_2^-) в менее токсичную и агрессивную перекись водорода (H_2O_2).

Менее агрессивная, чем супероксидные радикалы, перекись водорода, однако, является радикалом, хотя и в меньшей степени, оказывающая повреждающее воздействие на структуру клеточных элементов. Антиоксидантным ферментом, обеспечивающим осуществление реакции по разложению перекиси водорода до воды (H_2O) и кислорода (O_2), является Cat.

У пациентов с ОА в начальной стадии, согласно полученным нами результатам, при определении активности Cat было обнаружено достоверное понижение ее активности ($p < 0,001$) (таблица 2), указывающее на ослабление ее значимости в отношении снижения токсичности перекиси водорода. Обнаруженное нами в ходе проведения исследования у пациентов с ранними стадиями ОА коленных суставов повышение степени суммарной активности четырех форм SOD/Cu, Zn, Mn, Fe в сыворотке крови,

³Altay M.A., Ertürk C., Bilge A., Yapt M., Levent A., Aksoy N. Evaluation of prolidase activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis: relationships with radiographic severity and clinical parameters // *Rheumatol Int.* — 2015. — Vol. 35, № 10. — Pp. 1725-1731. doi: 10.1007/s00296-015-3290-5

⁴Жигалова О.В., Балабина Н.М. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови у пациентов с остеоартрозом // *Сибирский медицинский журнал.* — 2015. — № 4. — С. 41-43. [Zhigalova O.V., Balabina N.M. The status of lipid peroxidation and antioxidant activity of blood in patients with osteoarthritis // *Sibirskij medicinskij zhurnal = Siberian Medical Journal.* — 2015. — № 4. — Pp. 41-43. (In Russian)]

вероятнее всего носит компенсаторный характер в условиях интенсификации процессов ПОЛ, повышенного образования перекиси водорода на фоне

функциональной недостаточности Cat, активности которой недостаточно для обезвреживания избыточных объемов перекиси водорода.

Таблица 2. Показатели ферментов антиоксидантной системы у пациентов с ранней стадией остеоартроза коленных суставов

Table 2. Indicators of antioxidant enzymes in patients with early stage knee osteoarthritis

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group (n=22)	Пациенты с ранней стадией остеоартроза / Patients with early osteoarthritis (n=49)
Активность супероксиддисмутазы, ед/мл / Superoxide dismutase activity (SOD/Cu, Zn, Mn, Fe), u/ml	41,00 (28,00; 65,60)	73,80 (65,80; 86,10) (p<0,001)*
Активность каталазы, нмоль/мин/мл / Catalase activity (Cat), nmol/min/ml	2,42 (2,35; 2,60)	1,97 (1,91; 2,06) (p<0,001)*
Общий антиоксидантный статус, мкмоль/л / Total antioxidant status (TAS/TAC), μmol/l	2,34 (1,78; 2,93)	2,10 (1,82; 2,26) (p>0,05)

Примечание: Me (25%; 75%); *p — уровень значимости различий (p<0,05) при сравнении группы контроля и группы пациентов с ранней стадией остеоартроза; n — число наблюдений

Note: Me (25%; 75%); *p — significance of differences (p<0.05) when comparing the controls to the patients with early osteoarthritis; n — the number of observations

Описанные выше изменения антиоксидантных ферментов происходили на фоне установленного нами некоторого снижения суммарной активности общего антиоксидантного статуса по сравнению с значениями в группе контроля, не достигавшее уровня статистической значимости (p>0,05).

Заключение

Стандартные методы лучевой диагностики при ранних проявлениях ОА демонстрируют достаточно низкую информативность, что связано с недостаточной выраженностью структурных изменений субхондральной кости у данной категории пациентов, вместе с тем, для начальной стадии заболевания характерны глубокие метаболические нарушения процессов костеобразования и костной резорбции, которые могут быть выявлены при применении методов лабораторного исследования на основании определения специфических белковых молекул и их фрагментов, что представляется перспективным направлением исследований. Выявленные у пациентов с ОА коленных суставов уже на ранней стадии выраженные нарушения субхондрального ремоделирования костной ткани, проявляющиеся повышением как маркеров костеобразования (BAP), так и маркеров костной резорбции (PYD и CrossLaps), ассоциировались с возрастающей активацией процессов ПОЛ, судя по достоверно нарастающему уровню LPO и МДА, что сопровождалось статистически достоверным возрастанием степени суммарной активности четырех разновидностей SOD/Cu, Zn, Mn, Fe и снижением активности Cat на фоне несущественного снижения общей активности антиоксидантной системы. Установленные факты могут объективизировать оценку пациентов с ранней стадией ОА коленных суставов при выборе путей коррекции данного состояния.

Исследование выполнено в рамках НИОКТР НИИТОН СГМУ «Разработка цифровой персонализированной интеллектуальной системы объективизации субхондрального ремоделирования для ранней диагностики остеоартроза на основе математической модели прогнозирования прогресси-

вания воспалительно-дегенеративных изменений в опорных соединительных тканях», № гос. регистрации НИОКТР 122022700115-5.

Список литературы / References

1. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова // Современная ревматология. — 2019. — Т. 13, № 2. — С. 9-21. [Alekseeva L.I. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment / L.I. Alekseeva, E.A. Taskina, N.G. Kashevarova // *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. — 2019. — Vol. 13, № 2. — Pp. 9-21. (In Russian)]
2. Головач И.Ю. Посттравматический остеоартрит: современные представления о развитии, прогрессировании и терапевтических подходах / И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина // Политравма. — 2019. — № 1. — С. 82-89. [Golovach I.Yu. Posttraumatic osteoarthritis: contemporary views of development, progression and therapeutic approaches / I.Yu. Golovach, Ye.D. Yehudina // *Politravma = Polytrauma*. — 2019. — № 1. — Pp. 82-89. (In Russian)]
3. A Multicenter study to evaluate harmonization of assays for C-terminal telopeptides of type I collagen (β-CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM) / E. Cavalier, R. Eastell, N.R. Jørgensen, K. Makris, S. Tournis, S. Vasikaran, J.A. Kanis, C. Cooper, H. Pottel, H.A. Morris, IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM) // *Calcif Tissue Int.* — 2021. — Vol. 108, № 6. — Pp. 785-797. doi: 10.1007/s00223-021-00816-5.
4. Cryptotanshinone protects against IL-1β-induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice / Z. Feng, W. Zheng, X. Li, J. Lin, C. Xie, H. Li, L. Cheng, A. Wu, W. Ni // *Int Immunopharmacol.* — 2017. — № 50. — Pp. 161-167. doi: 10.1016/j.intimp.2017.06.017.
5. Evaluation of Selected Parameters of Lipid Peroxidation and Paraoxonase Activity in Blood of Patients with Joint Osteoarthritis / D.M. Olszewska-Slonina, S. Jung, K.J. Olszewski, A. Cwynar, G. Drewa // *Protein Pept Lett.* — 2018. — Vol. 25, № 9. — Pp. 853-861. doi: 10.2174/0929866525666180821120050.

6. *Facile* Synthesis of Hollow MnO₂ Nanoparticles for Reactive Oxygen Species Scavenging in Osteoarthritis / L. Chen, S.R. Tiwari, Y. Zhang, J. Zhang, Y. Sun // *ACS Biomater Sci Eng.* — 2021. — Vol. 7, № 4. — Pp. 1686-1692. doi: 10.1021/acsbomaterials.1c00005.
7. *Farooqui* S. Evidence Linking Lipid Peroxidation and Patients' Osteoarthritis Pain / S. Farooqui, P. Nigam // *Stallion Journal for Multidisciplinary Associated Research Studies.* — 2022. — Vol. 1, № 5. — Pp. 5-8. doi: 10.1186/ar2016.
8. *Ibudilast* mitigates delayed bone healing caused by lipopolysaccharide by altering osteoblast and osteoclast activity / Y. Chang, C.C. Hu, Y.Y. Wu, S.W.N. Veng, C.H. Chang, M.F. Chen // *Int J Mol Sci.* — 2021. — Vol. 22, № 3. — Pp. 1169. doi: 10.3390/ijms22031169.
9. *Increase* in NO causes osteoarthritis and chondrocyte apoptosis and chondrocyte ERK plays a protective role in the process / Q. Chen, X. Kao, Y. Gao, J. Chen, Z. Dong, C. Chen // *Mol Biol Rep.* — 2021. — Vol. 48, № 11. — Pp. 7303-7312. doi: 10.1007/s11033-021-06731-0.
10. *KLF2* Protects against Osteoarthritis by Repressing Oxidative Response through Activation of Nrf2/ARE Signaling In Vitro and In Vivo / X. Gao, S. Jiang, Z. Du, A. Ke, Q. Liang, X. Li // *Oxid Med Cell Longev.* — 2019. — 8564681. doi: 10.1155/2019/8564681.
11. *Metformin* ameliorates senescence of adipose-derived mesenchymal stem cells and attenuates osteoarthritis progression via the AMPK-Dependent autophagy pathway / Z. Li, L. Liu, Y. Yang, H. Zheng, Y. Cai, Y. Ma, R. Gu, K. Xu, R. Zhang, P. Xu // *Oxid Med Cell Longev.* — 2022. — 4620254. doi: 10.1155/2022/4620254.
12. *Pirfenidone* reduces subchondral bone loss and fibrosis after murine knee cartilage injury / D.D. Chan, J. Li, W. Luo, D.N. Predescu, D.J. Cole, A. Plaas // *Journal of Orthopaedic Research.* — 2018. — Vol. 36, № 1. — Pp. 365-376. doi: 10.1002/jor.23635
13. *Practical* Considerations for the Clinical Application of Bone Turnover Markers in Osteoporosis / S.D. Vasikaran, M. Miura, R. Pikner, H.P. Bhattoa, E. Cavalier; IOF-IFCC Joint Committee on Bone Metabolism (C-BM) // *Calcif Tissue Int.* — 2023. — Vol. 112, № 2. — Pp. 148-157. doi: 10.1007/s00223-021-00930-4.
14. *Serum* changes in pyridinoline, type II collagen cleavage neopeptide and osteocalcin in early stage male brucellosis patients / Q. Li, L. Hu, Z. Zhao, L. Ma, J. Li, L. Xu, J. Wang // *Sci Rep.* — 2020. — Vol. 10, № 1. — 17190. doi: 10.1038/s41598-020-72565-8.
15. *Synergistic* effect of electric field and lipid oxidation on the permeability of cell membranes / M. Yusupov, J. Van der Paal, E.C. Neyts, A. Bogaerts // *Biochimica et Biophysica Acta.* — 2017. — Vol. 1861, № 4. — Pp. 839-847. doi: 10.1016/j.bbagen.2017.01.030.
16. *Szulc* P. Bone turnover: Biology and assessment tools / P. Szulc // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* — 2018. — Vol. 32, № 5. — Pp. 725-738. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.003.
- Контакты:** Белова Светлана Вячеславовна, Россия, 410002, Саратов, ул. им. Н.Г. Чернышевского, д. 148. E-mail: sarniito_bsv@mail.ru, +7-906-309-55-43.

Сведения об авторах:

Белова Светлана Вячеславовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1593-0724>, SPIN-код: 1968-3732.

Гладкова Екатерина Вячеславовна — кандидат биологических наук, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-2275>, SPIN-код: 3837-3244.

Ульянов Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной и инновационной деятельности НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>, SPIN-код: 8280-3339.

Материал поступил в редакцию 06.03.2023

Белова С.В., Гладкова Е.В., Ульянов В.Ю. Нарушение субхондрального ремоделирования и активация перекисного окисления липидов в патогенезе ранней стадии остеоартроза // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 34–40. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_34

DISORDER OF SUBCHONDRAL BONE REMODELING AND ACTIVATION OF LIPID PEROXIDATION IN THE EARLY OSTEOARTHRITIS PATHOGENESIS

S.V. Belova, E.V. Gladkova, V.Yu. Ulyanov

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University. Russia, 410002, Saratov, N.G. Chernyshevskogo street, 148

Abstract

Introduction. Despite the recent achievements in diagnostics and treatment of osteoarthritis, its molecular mechanisms have not been fully revealed and there is no effective methodology for the complete treatment and management.

The aim of the study was to investigate the impact of subchondral bone remodeling and lipid peroxidation in the pathogenesis of the early knee osteoarthritis.

Materials and methods. All patients underwent X-ray examination of the knee joints. The state of subchondral remodeling was assessed by changes in serum concentration of resorptive indicators — C-terminal telopeptides of type I collagen and pyridinoline. The bone formation was defined by the activity of bone alkaline phosphatase. The lipid peroxidation was represented by the intensity of lipid hydroperoxides and serum malondialdehyde. The total activity of antioxidant system was assessed by the overall antioxidant status. The cellular enzyme link of the antioxidant system was studied by investigating the degree of total activity of four superoxide dismutase types and catalase.

Results and discussion. The examined patients had the pronounced disorders of subchondral bone remodeling in early knee osteoarthritis manifested by an increase in markers of bone formation (bone alkaline phosphatase) and bone resorption (pyridinoline and C-terminal telopeptides of type I collagen). This was associated with an increasing activity of lipid peroxidation as reflected by the significantly increased level of lipid hydroperoxides and malondialdehyde. There was also an apparent increase in the total activity of four types of superoxide dismutase as well as a decrease in catalase activity along with the insignificant drop in the overall activity of the antioxidant system.

Conclusion. These findings could be of use in objectifying the evaluation of patients with early knee osteoarthritis when choosing ways to correct their condition.

Key words: osteoarthritis, early stage, subchondral bone remodeling, lipid peroxidation.

Contacts: Svetlana Belova, Russia, 410002, Saratov, N.G. Chernyshevskogo str., 148. E-mail: sarniito_bsv@mail.ru, +7-906-309-55-43.

Information about authors:

Svetlana Belova — D.Sc. (Biology). Lead Researcher in the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1593-0724>, SPIN-code: 1968-3732.

Ekaterina Gladkova — PhD, Head of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6207-2275>, SPIN- code: 3837-3244.

Vladimir Ulyanov — MD, PhD, DSc. Associate Professor, Director for Science and Innovations in the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-8348>, SPIN- code: 8280-3339.

Accepted 06.03.2023

Belova S.V., Gladkova E.V., Ulyanov V.Yu. Disorder of subchondral bone remodeling and activation of lipid peroxidation in the early osteoarthritis pathogenesis // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 34–40 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_34.eng

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СУБКЛАССИФИКАЦИЯ КАРЦИНОМ ТЕЛА МАТКИ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ

Ю.Е. Гавриш^{1,2}, А.С. Артемьева¹, А.А. Сидорук^{2,4}, А.Н. Балтрукова²,
Е.А. Ульрих^{1,2,3}, И.В. Берлев^{1,2}, А.Ф. Урманчеева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа». Россия, 191014, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37-39.

Реферат

Введение: Результаты исследования в рамках проекта «The Cancer Genome Atlas» положили начало новому этапу, направленному на персонализацию лечения рака эндометрия. В связи с этим представляется интересным, существуют ли возрастные особенности злокачественных новообразований эндометрия внутри молекулярных подгрупп, либо прогноз заболевания определяется наличием определенных молекулярно-генетических изменений?

Цель: Иммуногистохимическая оценка экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолях эндометрия, их влияние на течение и прогноз заболевания, в том числе, в возрастном аспекте.

Материалы и методы: В исследование включено 245 образцов опухолей эндометрия, разделенные на три подгруппы: 1-я — опухоли с dMMR, n=88, 2-я — опухоли с p53abn, n = 19, 3-я — pMMR/p53wt, n = 138.

Результаты: В подгруппах dMMR и pMMR/p53wt опухоли эндометрия в большинстве случаев представлены эндометриоидными карциномами low-grade, выявляемые на стадии локализованного процесса (I-II по FIGO), характеризующиеся схожими показателями выживаемости. Включение в статистический анализ возрастного фактора демонстрирует статистически более низкие показатели выживаемости среди лиц ≥ 70 лет в подгруппе pMMR/p53wt. В подгруппе p53abn преобладали опухоли high-grade за счет превалирования неэндометриоидных карцином, в 1/3 всех случаев выявляемые на III-IV стадиях заболевания, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом.

Выводы: Возраст, по-видимому, не оказывает влияния на прогноз заболевания в подгруппе с dMMR, а определяется наличием соответствующих изменений. Включение в статистический анализ возрастного фактора, демонстрирует худший прогноз для пациенток старшего возраста в подгруппе pMMR/p53wt. Относительно подгруппы p53abn нельзя сделать однозначных выводов, поскольку основная масса всех случаев пришлась на пациенток ≥ 70 лет.

Ключевые слова: рак эндометрия, морфология, пожилой и старческий возраст, иммуногистохимия, система MMR, белок p53.

Введение

Рак эндометрия (РЭ) занимает шестое место в мире¹ и третье в России [2] в структуре онкологической заболеваемости женского населения,

При этом, несмотря на то, что РЭ, в целом, характеризуется благоприятным прогнозом, с 5-летними показателями общей выживаемости 74-92% при выявлении заболевания на стадии локализованного процесса [7, 13], уровень смертности, в среднем, увеличивается на 1,9% в год [14].

Результаты исследования в рамках проекта «The Cancer Genome Atlas» (TCGA) позволили выделить четыре подтипа РЭ в зависимости от спектра молекулярно-генетических изменений, характеризующиеся различным прогнозом: ультрамутированные опухоли («POLE Ultramutation»), «Hypermutated tumors», опухоли «Copy-number low»

(CN-low) и опухоли «Copy-number high» (CN-high, serous-like)².

Это открытие положило начало новому этапу, направленному на персонализацию лечения РЭ, прежде всего в вопросах, касающихся поиска оптимальной адъювантной терапии, либо ее возможной деэскалации, как например, в подгруппе опухолей POLE-mut [4].

Впоследствии, авторы из Ванкувера разработали адаптированный к повседневной клинической практике молекулярный классификатор ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), основанный на использовании секвенирования гена POLE с целью обнаружения мутаций в экзонуклеазом домене и иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования суррогатных маркеров —

²Kandoth C. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma / Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD [et al.] // Nature. — 2013. — Vol. 497(7447). — P. 67–73. — DOI: 10.1038/nature12113

¹Globocan. Available at: <https://gco.iarc.fr/> (accessed 5 February 2023)

определение белков генов репарации неспаренных нуклеотидов ДНК -MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 и оценка экспрессии белка p53 как отражение наличия мутации в гене TP53 [15].

Предложенный классификатор разделил злокачественные новообразования эндометрия на четыре подгруппы соответственно исходной генетической классификации: POLE-mut опухоли, злокачественные новообразования с dMMR (Hypermutated tumors, MSI), карциномы с p53abn (CN High, serous-like), опухоли без специфического молекулярного профиля — NSMP (p53 wt, MSS, CN- Low), что нашло отражение в последних рекомендациях ESGO-ESTRO-ESP по ведению пациенток с РЭ [6].

За последние 30 лет заболеваемость РЭ выросла на 132% [7] и по предварительным данным не ожидается тенденции к ее снижению¹, что отражает рост распространенности факторов риска, в частности, ожирения и продолжающегося старение населения [7].

В связи с этим представляется интересным, существуют ли возрастные особенности злокачественных новообразований эндометрия внутри молекулярных подгрупп, либо прогноз заболевания определяется наличием определенных молекулярно-генетических изменений?

Ввиду ограниченной доступности тестирования на мутации в гене POLE, целью нашего исследования явилась оценка возможности применения в реальной клинической практике данных, которые можно получить на основании доступных методов — ИГХ оценка экспрессии белков системы MMR и белка p53 в опухолях эндометрия, и их влияние на течение и прогноз заболевания, в том числе, в возрастном аспекте.

Материалы и методы

Данная публикация явилась продолжением ранее опубликованной нами работы, посвященной клинико-морфологическим характеристикам опухолей эндометрия у пациенток старше 70 лет, согласно которой, в соответствии с критериями включения и исключения, в исследование было включено 309 пациенток, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2009 по 2016 год включительно, разделенные на две возрастные группы: группа 1 — от 50 до 69 лет (n=150), группа 2 — 70 лет и старше (n=159) [1].

Информация о частоте встречаемости нарушения системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) и статуса белка p53 (p53wt / p53abn) в 1-й группе была доступна у 117 из 150 пациенток, во 2-й у 128 из 159 больных.

Все случаи были разделены на три подгруппы с учетом молекулярных изменений: 1-я — опухоли с dMMR, n=88 (35,9%), 2-я группа — опухоли с p53abn, n = 19 (7,8%), 3-я группа — pMMR/p53wt (опухоли без специфического молекулярного профиля), n = 138 (56,3%).

Стадии заболевания определяли согласно классификации TNM 7-го пересмотра (UICC, 2009). Морфологическая классификация злокачественных эпителиальных опухолей тела матки ВОЗ 2014

использовалась для морфологической верификации опухолей эндометрия, с разделением всех случаев на эндометриоидные и неэндометриоидные (серозные, светлоклеточные, смешанные, недифференцированные) карциномы.

ИГХ исследования: тестирование выполнялось на автоматическом иммуногистостейнере Ventana Benchmark Ultra по стандартному протоколу с реактивами Ventana к белкам системы MMR (мышинные моноклональные антитела anti-MLH1 clone M1, anti-PMS2-clone A16-4, anti-MSH2 clone G219-1129, и кроличье моноклональное антитело anti-MSH6 clone SP93), и белку p53 (мышинное моноклональное антитело clone DO-7 (Dako)), с использованием OptiView DAB IHC Detection Kit. Потеря ядерного окрашивания клеток опухоли при использовании антител к белкам системы MMR, рассматривалось как потеря белка — индикатор наличия нарушений в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR). Интенсивное ядерное диффузное окрашивание более чем в 95% опухолевых клеток, либо отсутствие окрашивания ядер опухолевых клеток или слабое окрашивание менее чем в 5% клеток — null phenotype), рассматривалось как индикатор наличия мутации в гене TP53 (p53abn).

Статистический анализ проведен с использованием прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и IBM SPSS statistics v.27. Характер распределения количественных данных оценивали при помощи критерия Комогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны как $M \pm SD$ (средние \pm стандартное отклонение). Переменные с распределением отличным от нормального при помощи значения медианы (Me) и Q1-Q3 (верхнего и нижнего квартилей).

При сравнении средних величин в нормально распределенной выборке, рассчитывали t-критерий Стьюдента, при сравнении независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных, использовали U-критерий Манна-Уитни. Для представления качественных данных использовали относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин, сопоставление их частотных характеристик проводили при помощи хи-квадрата, хи-квадрата с поправкой Йетса (для малых групп), точного критерия Фишера.

Для расчета и построения кривых выживаемости использовали метод Каплана-Майера, позволяющий выполнить анализ цензурированных данных, а для их сравнения log-rank тест. Критерием статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Основные клинико-морфологические характеристики опухолей эндометрия с учетом выявленных молекулярных изменений представлены в таблице 1. Информация о поражении тазовых лимфатических узлов была доступна в 181 случае из 245, включенных в исследование (dMMR, n=70; p53abn, n= 15; pMMR/p53wt, n = 96).

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика РЭ с учетом молекулярных изменений
 Table 1. Clinical and morphological characteristics of EC, taking into account molecular changes

Показатель / Index	dMMR, n = 88 (1) ^{1,2}	p53abn, n = 19 (2) ³	pMMR/p53wt, n = 138 (3)	p
Средний возраст * / Average age Ме [LQ;UQ]	72 [64; 76]	74 [72; 76]	65 [58; 72]	p<0,001
Гистологический тип РЭ ** / Histological subtype of EC				p<0,001
Эндометриоидные опухоли / Endometrioid tumors	83 (94,32%)	6 (31,5%)	132 (95,66%)	
Неэндометриоидные опухоли / Non-endometrioid tumors	5 (5,68%)	13 (68,5%)	6 (4,34%)	
Серозная аденокарцинома / Serous adenocarcinoma	0	11 (57,9%)	0	
Светлоклеточная аденокарцинома / Clear cell adenocarcinoma	0	1 (5,3%)	1 (0,72%)	
Смешанная аденокарцинома / Mixed adenocarcinoma	4 (4,54%)	1 (5,3%)	3 (2,17%)	
Недифференцированная аденокарцинома / Undifferentiated adenocarcinoma	1 (1,14%)	0	2 (1,45%)	
Степень дифференцировки опухоли *** / Tumor grade				p<0,001
Low-grade (G1, G2)	72 (81,8%)	3 (15,8%)	122 (88,4%)	
High-grade (G3)	16 (18,2%)	16 (84,2%)	16 (11,6%)	
Уровень миометриальной инвазии / Myometrial invasion				p = 0,418
Инвазия отсутствует / No invasion	4 (4,55%)	1 (5,26%)	12 (8,7%)	
≤ 1/2 миометрия / ≤ 1/2 myometrium	47 (53,4%)	9 (47,37%)	80 (57,9%)	
> 1/2 миометрия / > 1/2 myometrium	37 (42,05%)	9 (47,37%)	46 (33,4%)	
ЛВИ # / LVSI				p = 0,017
Нет / Neg	77 (87,5%)	18 (94,7%)	134 (97,1%)	
Есть / Pos	11 (12,5%)	1 (5,3%)	4 (2,9%)	
Поражение тазовых лимфатических узлов ** / Status of the pelvic lymph nodes				p = 0,011
Нет / Neg	63 (90%)	11 (73,3%)	92 (95,8%)	
Есть / Pos	7 (10%)	4 (26,7%)	4 (4,2%)	
Стадия заболевания (по FIGO) *** / FIGO stage				p = 0,009
I-II	76 (86,4%)	13 (68,4%)	127 (92%)	
III-IV	12 (13,6%)	6 (31,6%)	11 (8%)	
Хирургическое лечение / Surgery				p = 0,654
Пангистерэктомия / Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy	16 (18,2%)	4 (21,1%)	36 (26,1%)	
Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия / Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy + pelvic lymphadenectomy	64 (72,7%)	12 (63%)	87 (63,1%)	
Пангистерэктомия + биопсия тазовых лимфатических узлов / Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy + pelvic lymph node biopsy	3 (3,4%)	1 (5,3%)	6 (4,3%)	

Пангистерэктомия + тазовая и парааортальная лимфаденэктомия / Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy + pelvic and para-aortic lymphadenectomy	0	1 (5,3%)	3 (2,17%)	
Операция Вертгейма / The Wertheim hysterectomy	2 (2,3%)	1 (5,3%)	1 (0,72%)	
Нервосберегающая пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия / Nerve-sparing hysterectomy + pelvic lymphadenectomy	3 (3,4%)	0	4 (2,89%)	
Надвлагалищная ампутация матки / Supravaginal uterine amputation	0	0	1 (0,72%)	
Лучевая терапия / Radiotherapy				p = 0,749
Не проводилась / None	31 (35,2%)	7 (36,8%)	53 (38,4%)	
Брахитерапия / Brachytherapy	40 (45,5%)	8 (42,1%)	67 (48,6%)	
ДЛТ / EBRT	1 (1,1%)	0	0	
СЛТ / The combination of EBRT and brachytherapy	16 (18,2%)	4 (21,1%)	18 (13%)	
Химиотерапия / Chemotherapy				p = 0,753
Не проводилась / None	85 (96,6%)	17 (89,4%)	131 (95%)	
Проведена на фоне ЛТ / Combination radiotherapy and chemotherapy	2 (2,3%)	1 (5,3%)	4 (2,9%)	
Самостоятельный вариант ХТ / only chemotherapy	1 (1,1%)	1 (5,3%)	3 (2,1%)	

Примечание: Уровни статистической значимости различий (в скобках указаны группы сравнения)

Note: Levels of statistical significance of differences (comparison groups are indicated in brackets)

Средний возраст

*P¹ = 0,235 (между группами 1 и 2)

*P² < 0,001 (между группами 1 и 3)

*p³ < 0,001 (между группами 2 и 3)

Average age

*P¹ = 0,235 (between groups 1 and 2)

*P² < 0,001 (between groups 1 and 3)

*p³ < 0,001 (between groups 2 and 3)

Степень дифференцировки опухоли

***p¹ < 0,001 (между группами 1 и 2)

***p² = 0,166 (между группами 1 и 3)

***p³ < 0,001 (между группами 2 и 3)

Tumor grade

***p¹ < 0,001 (between groups 1 and 2)

***p² = 0,166 (between groups 1 and 3)

***p³ < 0,001 (between groups 2 and 3)

Поражение тазовых лимфоузлов

**p¹ = 0,081 (между группами 1 и 2)

**p² = 0,136 (между группами 1 и 3)

**p³ = 0,002 (между группами 2 и 3)

Status of the pelvic lymph nodes

**p¹ = 0,081 (between groups 1 and 2)

**p² = 0,136 (between groups 1 and 3)

**p³ = 0,002 (between groups 2 and 3)

Гистологический тип РЭ

**p¹ < 0,001 (между группами 1 и 2)

**p² = 0,645 (между группами 1 и 3)

**p³ < 0,001 (между группами 2 и 3)

Histological subtype of EC

**p¹ < 0,001 (between groups 1 and 2)

**p² = 0,645 (between groups 1 and 3)

**p³ < 0,001 (between groups 2 and 3)

ЛВИ

#p¹ = 0,365 (между группами 1 и 2)

#p² = 0,005 (между группами 1 и 3)

#p³ = 0,582 (между группами 2 и 3)

LVSI

#p¹ = 0,365 (between groups 1 and 2)

#p² = 0,005 (between groups 1 and 3)

#p³ = 0,582 (between groups 2 and 3)

Стадии РЭ по FIGO

***p¹ = 0,058 (между группами 1 и 2)

***p² = 0,170 (между группами 1 и 3)

***p³ = 0,002 (между группами 2 и 3)

FIGO stage

***p¹ = 0,058 (between groups 1 and 2)

***p² = 0,170 (between groups 1 and 3)

***p³ = 0,002 (between groups 2 and 3)

Первоначальный анализ распределения основных морфологических типов РЭ в зависимости от спектра молекулярных изменений, выявил, что в

подгруппу pMMR/p53wt вошло 8 случаев серозных аденокарцином. Учитывая, что в 90% случаев серозные опухоли эндометрия при ИГХ исследо-

вании имеют аномальное (мутантный тип) окрашивание p53, являющееся суррогатным маркером наличия мутация в гене TP53 [5, 9], был произведен повторный пересмотр этих случаев с последующей ИГХ оценкой.

В 5 из 8 случаев при повторном анализе ИГХ-исследования было выявлено аномальное окрашивание белка p53, что подтвердило диагноз серозной карциномы эндометрия. В 3-х случаях из 8 определялся дикий тип белка p53, что привело к изменению диагноза на недифференцированную карциному G3 — в 2-х случаях, на эндометриоидную карциному G1 — в 1 случае.

Полученные изменения привели к незначительной корректировке данных по распределению основных гистотипов РЭ в двух возрастных группах, опубликованных ранее [1], что в целом не повлияло на вывод о том, что РЭ у пациенток старше 70 лет характеризуется преобладанием неэндометриоидных опухолей по сравнению с пациентками из группы 50-69 лет, $p = 0,005$.

При оценке среднего возраста пациенток обращает внимание, что в подгруппах с наличием молекулярных изменений — dMMR и p53abn, средний возраст больных был старше 70 лет — 72 и 74 года соответственно ($p = 0,235$), в то время как в подгруппе без специфического молекулярного профиля — pMMR/p53wt аналогичный показатель составил 65 лет, $p < 0,001$.

В подгруппе p53abn преобладали опухоли high-grade ($p < 0,001$), на долю которых пришлось 84,2%, что связано с превалированием неэндометриоидных карцином — 68,5%, ведущим представителем которых явилась серозная карцинома — 57,9% ($p < 0,001$).

В подгруппах dMMR и pMMR/p53wt злокачественные новообразования в подавляющем большинстве случаев были представлены эндометриоидным гистотипом — 94,32% и 95,66% соответственно ($p = 0,645$), с преобладанием опухолей low-grade ($p = 0,166$).

Оценка миометральной инвазии в зависимости от спектра молекулярных изменений, не выявила статистических изменений между исследуемыми группами, несмотря на то, что инвазия $> 1/2$ миометрия в большинстве случаев наблюдалась в подгруппе p53abn ($p = 0,418$).

Оценка структуры ЛВИ в зависимости от наличия молекулярных изменений, продемонстрировала что в подгруппе с dMMR ЛВИ встречается в 4,3 раза чаще по сравнению с опухолями pMMR/p53wt ($p = 0,005$), при этом частота метастатического поражения лимфатических узлов составляет 10% и 4,2% соответственно ($p = 0,136$).

В подгруппе p53abn, ЛВИ обнаружена всего лишь в 1 случае (5,3%) из 19, что на наш взгляд связано с малым количеством случаев в ней ($n = 19$), при этом частота вторичных изменений в лимфатических узлах составила 26,7%, что превышает аналогичные показатели в подгруппах с dMMR и pMMR/p53wt, $p = 0,081$ и $p = 0,002$ соответственно.

Метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов было зарегистрировано в двух случаях в группе ≥ 70 лет (1 случай в подгруп-

пе p53abn, 1 случай в подгруппе pMMR/p53wt, $p = 0,659$), среди пациенток 50-69 лет вторичных изменений в парааортальных лимфоузлах обнаружено не было.

Схожие морфологические характеристики опухолей с dMMR и pMMR/p53wt демонстрируют отсутствие статистически значимой разницы между ними относительно распределения по стадиям заболевания с преобладанием местно-распространенных форм (I-II по FIGO) — 86,4% и 92% соответственно ($p = 0,170$). Напротив, в подгруппе p53abn треть случаев — 31,6% была представлена III-IV стадиями РЭ, что оказалось выше, чем в подгруппах с dMMR и pMMR/p53wt, в которых аналогичный показатель составил 13,6% и 8% соответственно ($p = 0,058$ и $p = 0,002$ соответственно).

Важно отметить, что сравниваемые подгруппы оказались сопоставимы как по объему хирургического лечения, так и по проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии, в том числе, и с учетом возраста, что, очевидно, исключает возможность влияния на отдаленные результаты.

Анализ аналогичных показателей с учетом возрастного фактора не продемонстрировал наличие статистических различий в подгруппе p53abn, что связано с небольшим количеством случаев ($n = 19$), из которых, основная масса — 89,5% (17/19) пришлось на группу ≥ 70 лет (таблица 2).

В подгруппе с dMMR оценка исследуемых параметров в возрастном аспекте не выявила статистически значимых различий между группами. Обращает на себя внимание, что 10 (91%) из 11 случаев ЛВИ в данной подгруппе пришлось на пациенток ≥ 70 лет, $p = 0,052$.

В подгруппе без специфических молекулярных изменений опухоли high-grade встречались в 4,6 раз чаще в группе больных старшего возраста, чем среди пациенток 50-69 лет ($p = 0,004$). Также обнаружено, что опухоли с глубокой инвазией в миометрий ($> 1/2$) среди лиц ≥ 70 лет встречались у каждой второй пациентки, тогда как в группе 50-69 лет только лишь у каждой четвертой ($p = 0,041$). По остальным параметрам статистически значимых различий обнаружено не было.

Данные об отдаленных результатах представлены в таблице 3.

При оценке пятилетних показателей выживаемости в подгруппах с dMMR и pMMR/p53wt, медиана не была достигнута ни в одной группе, и как видно из таблицы 3 указанные подгруппы характеризовались схожими отдаленными результатами, демонстрируя отсутствие значимых различий в показателях общей, канцер-специфической и безрецидивной выживаемости, что отчетливо прослеживается на рисунках 1,2,3.

Подгруппа p53abn характеризовалась статистически более низкими показателями выживаемости по сравнению с подгруппами с dMMR и pMMR/p53wt. Медиана общей выживаемости составила 38,0 [3,0; 51,0] месяцев, канцер-специфической — 17,0 [3,0; 51,0], а медиана безрецидивного периода равнялась 17 [3,0; 46] месяцам.

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика РЭ с учетом молекулярных изменений в двух возрастных группах
 Table 2. Clinical and morphological characteristics of EC taking into account molecular changes in two age groups

Показатель / Index	dMMR, n = 88		p	p53abn, n = 19		p	pMMR / p53wt, n = 138		p	
	1-я группа (50-69 лет) / 1-st group (50-69 years old), n = 31	2-я группа (≥ 70 лет) / 2-nd group (≥ 70 years old), n = 57		1-я группа (50-69 лет) / 1-st group (50-69 years old), n = 2	2-я группа (≥ 70 лет) / 2-nd group (≥ 70 years old), n = 17		1-я группа (50-69 лет) / 1-st group (50-69 years old), n = 84	2-я группа (≥ 70 лет) / 2-nd group (≥ 70 years old), n = 54		
Гистологический тип РЭ / Histological subtype of EC										
Эндометриодные опухоли / Endometrioid tumors	29 (93,55%)	54 (94,74%)		2 (100%)	4 (23,5%)		83 (98,8%)	49 (90,75%)		
Неэндометриодные опухоли / Non-endometrioid tumors	2 (6,45%)	3 (5,26%)		0	13 (76,5%)		1 (1,2%)	5 (9,25%)		
2.1. Серозная аденокарцинома / Serous adenocarcinoma	0	0		0	11 (64,7%)		0	0		
2.2. Светлоклеточная аденокарцинома / Clear cell adenocarcinoma	0	0	p = 0,628	0	1 (5,9%)		0	1 (1,85%)		p = 0,119
Смешанная аденокарцинома / Mixed adenocarcinoma	2 (6,45%)	2 (3,51%)		0	1 (5,9%)		1 (1,2%)	2 (3,7%)		
2.4. Недифференцированная аденокарцинома / Undifferentiated adenocarcinoma	0	1 (1,75%)		0	0		0	2 (3,7%)		
Степень дифференцировки опухоли / Tumor grade										
Low-grade	23 (74,2%)	49 (85,96%)	p = 0,171	1 (50%)	2 (11,8%)		80 (95,2%)	42 (77,7%)		p = 0,002
High-grade	8 (25,8%)	8 (14,04%)		1 (50%)	15 (88,2%)		4 (4,8%)	12 (22,3%)		
Уровень миометриальной инвазии / Myometrial invasion										
Инвазия отсутствует / No invasion	2 (6,45%)	2 (3,51%)		0	1 (5,9%)		10 (11,9%)	2 (3,7%)		
≤ 1/2 миометрия / ≤ 1/2 myometrium	20 (64,52%)	27 (47,37%)	p = 0,181	1 (50%)	8 (47,05%)		52 (61,9%)	28 (51,9%)		p = 0,041
> 1/2 миометрия / > 1/2 myometrium	9 (29,03%)	28 (49,12%)		1 (50%)	8 (47,05%)		22 (26,2%)	24 (44,4%)		
ЛВИ / LVSI										
Нет / Neg	30 (96,8%)	47 (82,5%)	p = 0,052	2 (100%)	16 (94,1%)		81 (96,4%)	53 (98,1%)		p = 0,557
Есть / Pos	1 (3,2%)	10 (17,5%)		-	1 (5,9%)		3 (3,6%)	1 (1,9%)		

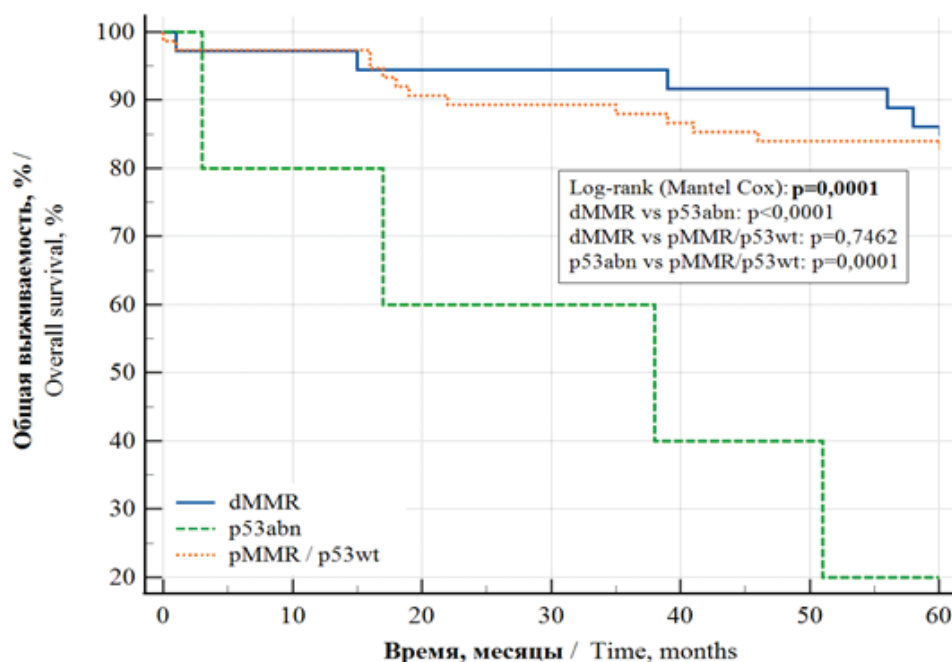
Поражение тазовых лимфатических узлов / Status of the pelvic lymph nodes									
Нет / Neg	22 (88%)	41 (91,1%)	2 (100%)	9 (69%)	61 (95,3%)	31 (96,9%)	p = 0,360	p = 0,678	p = 0,718
	3 (12%)	4 (8,9%)	0	4 (31%)	3 (4,7%)	1 (3,1%)			
Есть / Pos	28 (90,3%)	48 (84,2%)	2 (100%)	11 (64,7%)	79 (94,1%)	48 (88,8%)	p = 0,425	p = 0,310	p = 0,275
	3 (9,7%)	9 (15,8%)	0	6 (35,3%)	5 (5,9%)	6 (11,2%)			
Хирургическое лечение / Surgery									
Пангистерэктомия / Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy	5 (16,1%)	11 (19,3%)	0	4 (23,5%)	18 (21,4%)	18 (33,3%)	p = 0,642	p = 0,861	p = 0,177
	23 (74,2%)	41 (72%)	2 (100%)	10 (58,8%)	59 (70,2%)	28 (51,8%)			
Пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия / Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy + pelvic lymphadenectomy	1 (3,2%)	2 (3,5%)	0	1 (5,9%)	2 (2,4%)	4 (7,4%)	p = 0,642	p = 0,861	p = 0,177
	0	0	0	1 (5,9%)	1 (1,2%)	2 (3,7%)			
Пангистерэктомия + тазовая и парааортальная лимфаденэктомия / Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy + pelvic and para-aortic lymphadenectomy	0	2 (3,5%)	0	1 (5,9%)	1 (1,2%)	0	p = 0,642	p = 0,861	p = 0,177
	0	0	0	1 (5,9%)	1 (1,2%)	0			
Операция Вертгейма / The Wertheim hysterectomy	2 (6,5%)	1 (1,7%)	0	0	3 (3,6%)	1 (1,9%)	p = 0,642	p = 0,861	p = 0,177
	0	0	0	0	0	0			
Нервосберегающая пангистерэктомия + тазовая лимфаденэктомия / Nerve-sparing hysterectomy + pelvic lymphadenectomy	0	0	0	0	0	0	p = 0,642	p = 0,861	p = 0,177
	0	0	0	0	0	0			
Надвлагалищная ампутация матки / Supravaginal uterine amputation	0	0	0	0	0	0	p = 0,642	p = 0,861	p = 0,177
	0	0	0	0	0	0			

Лучевая терапия / Radiotherapy									
Не проводилась / None	12 (38,7%)	19 (33,3%)	p = 0,313	0	7 (41,2%)	p = 0,215	32 (38,1%)	21 (38,9%)	p = 0,856
	11 (35,5%)	29 (50,9%)		2 (100%)	6 (35,3%)		42 (50%)	25 (46,3%)	
ДЛТ / ЕВРТ	1 (3,2%)	0	p = 0,313	0	0	p = 0,215	0	0	p = 0,856
	7 (22,6%)	9 (15,8%)		0	4 (23,5%)		10 (11,9%)	8 (14,8%)	
Химиотерапия / Chemotherapy									
Не проводилась / None	28 (90,3%)	57 (100%)	p = 0,058	2 (100%)	15 (88,2%)	p = 0,877	82 (97,6%)	49 (90,7%)	p = 0,081
	2 (6,5%)	0		0	1 (5,9%)		2 (2,4%)	2 (3,7%)	
Самостоятельный вариант ХТ / Only chemotherapy	1 (3,2%)	0	p = 0,058	0	1 (5,9%)	p = 0,877	0	3 (5,6%)	p = 0,081

Таблица 3. Оценка пятилетних показателей выживаемости больных РЭ с учетом молекулярных изменений

Table 3. Five-year survival rate of patients with EC taking into account molecular changes

Показатель / Index		dMMR	p53abn	pMMR /p53wt	p
Общая 5-летняя выживаемость / Five-year overall survival Figure 1. Five-year overall survival of patients with EC taking into ac- count molecular changes	Всего / Total, n	36	5	75	
	Умерло / Death, % (n)	13,9% (5)	80,0% (4)	16,0% (12)	0,001
	Выжило / Survived, % (n)	86,1% (31)	20,0% (1)	84,0% (63)	
	Среднее время, месяцы / Average time, months M ± m (95% ДИ)	56,36 ± 2,06 (52,33 – 60,40)	33,80 ± 9,45 (15,29 – 52,32)	54,00 ± 1,72 (50,63 – 57,37)	<0,001
	Me [Q25; Q75]	-	38,0 [3,0; 51,0]	-	
Канцер-специфическая 5-летняя выживаемость / (DSS — disease-specific survival)	Всего / Total, n	33	4	71	
	Умерло / Death, % (n)	6,1% (2)	75,0% (3)	11,3% (8)	<0,001
	Выжило / Survived, % (n)	93,9% (31)	25,0% (1)	88,7% (63)	
	Среднее время, месяцы / Average time, months M ± m (95% ДИ)	59,30 ± 0,63 (58,07 – 60,53)	32,75 ± 11,75 (9,72 – 55,78)	56,18 ± 13,5 (53,54 – 58,83)	<0,001
	Me [Q25; Q75]	-	17,0 [3,0; 51,0]	-	
Безрецидивная 5-летняя выживаемость / (PFS-progression free survival)	Всего / Total, n	41	11	72	
	Рецидив / Relapse, % (n)	39,0% (16)	90,9% (10)	27,8% (20)	<0,001
	Отсутствие рецидива / No recurrence, % (n)	61,0% (25)	9,1% (1)	72,2% (52)	
	Среднее время, месяцы / Average time, months M ± m (95% ДИ)	44,20 ± 3,45 (37,44 – 50,95)	21,64 ± 6,04 (9,80 – 33,48)	49,42 ± 2,12 (45,25 – 53,58)	<0,001
	Me [Q25; Q75]	-	17,0 [3,0; 46,0]	-	

Рисунок 1. Пятилетние показатели общей выживаемости больных РЭ с учетом молекулярных изменений
Figure 1. Five-year overall survival of patients with EC taking into account molecular changes

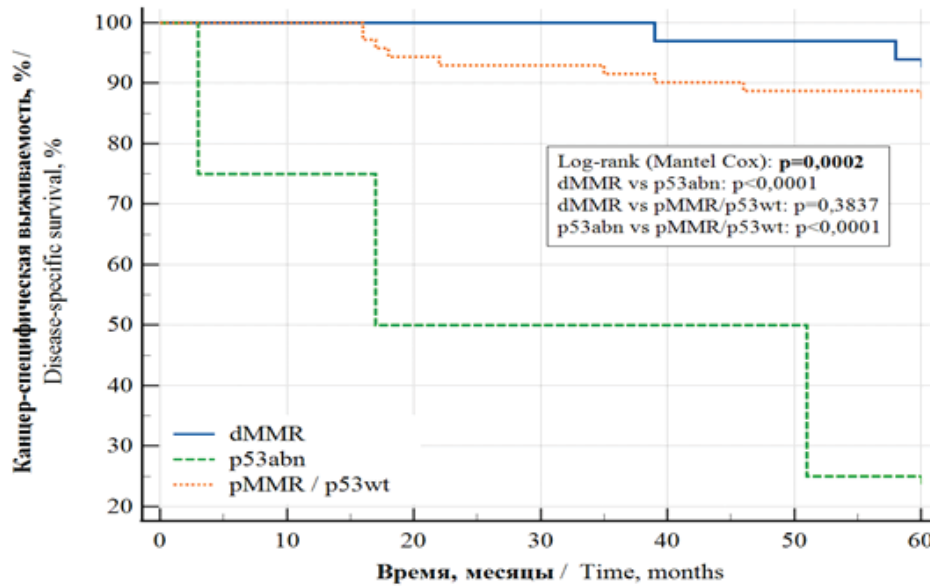


Рисунок 2. Пятилетние показатели канцер-специфической выживаемости больных РЭ с учетом молекулярных изменений

Figure 2. Five-year disease-specific survival of patients with EC taking into account molecular changes

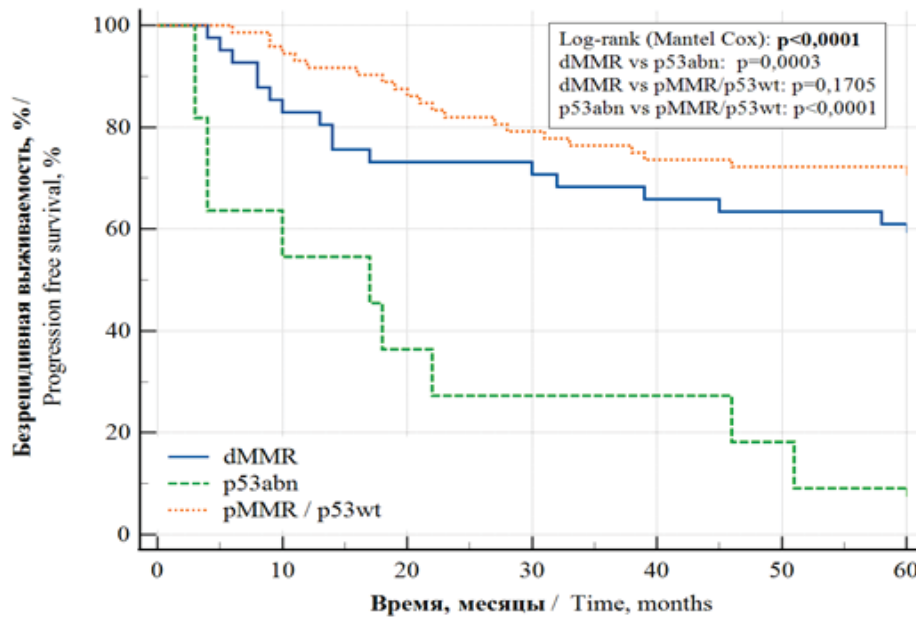


Рисунок 3. Пятилетние показатели безрецидивной выживаемости больных РЭ с учетом молекулярных изменений

Figure 3. Five-year progression-free survival of patients with EC taking into account molecular changes

При оценке аналогичных показателей с учетом возрастного фактора, необходимо отметить немногочисленность исходов (смертность/рецидивы) при делении молекулярных подгрупп на возрастные группы.

Оценка влияния возраста на отдаленные результаты была невозможна в подгруппе p53abn, поскольку только 1 случай в данной подгруппе пришелся на возрастную группу 50-69 лет, при котором не было зарегистрировано летального исхода и прогрессиру-

вания РЭ. Остальные случаи пришлось на пациентов ≥ 70 лет.

Внутри подгруппы с dMMR не было получено значимых различий при анализе показателей выживаемости в зависимости от принадлежности к возрастной группе (таблица 4).

Включение в статистический анализ фактора возраста в подгруппе pMMR/p53wt демонстрирует более низкие показатели выживаемости среди пациентов старшего возраста.

Таблица 4. Оценка пятилетних показателей выживаемости больных РЭ с учетом молекулярных изменений в двух возрастных группах

Table 4. Five-year survival rate of patients with EC taking into account molecular changes in two age groups

Показатель / Index		dMMR		p	pMMR/p53wt		p
		1-я группа (50-69 лет) / 1-st group (50-69 years old)	2-я группа (≥ 70 лет) / 2-nd group (≥ 70 years old)		1-я группа (50-69 лет) / 1-st group (50-69 years old)	2-я группа (≥ 70 лет) / 2-nd group (≥ 70 years old)	
Общая 5-летняя выживаемость / Five-year overall survival	Всего / Total, n	12	24	p=0,146	46	29	p=0,001
	Умерло / Death, % (n)	0	20,8% (5)		4,4% (2)	34,5% (10)	
	Выжило / Survived, % (n)	100% (12)	79,2% (19)		95,6% (44)	65,5% (19)	
	Среднее время, месяцы / Average time, months M ± m (95% ДИ)	-	54,54 ± 3,02 (48,62-60,46)	-	59,28 ± 0,50 (58,30-60,27)	45,62 ± 3,90 (37,99-53,26)	p<0,001
Канцер-специфическая 5-летняя выживаемость / (DSS — disease-specific survival)	Всего / Total, n	12	21	p=0,523	45	26	p=0,003
	Умерло / Death, % (n)	0	9,5% (2)		2,2% (1)	26,9% (7)	
	Выжило / Survived, % (n)	100% (12)	90,5% (19)		97,8% (44)	73,1% (19)	
	Среднее время, месяцы / Average time, months M ± m (95% ДИ)	-	58,91 ± 0,98 (56,99-60,82)	-	59,69 ± 0,31 (59,09-60,29)	50,12 ± 3,32	p=0,001
Безрецидивная 5-летняя выживаемость / (PFS-progression free survival)	Всего / Total, n	14	27	p=0,501	45	27	0,006
	Рецидив / Relapse, % (n)	28,6% (4)	44,4% (12)		15,6% (7)	48,2% (13)	
	Отсутствие рецидива / No relapse, % (n)	71,4% (10)	55,6% (15)		84,4% (38)	51,8% (14)	
	Среднее время, месяцы / Average time, months M ± m (95% ДИ)	45,71 ± 6,09 (33,78-57,65)	43,41 ± 4,17 (35,24-51,58)	p=0,426	54,76 ± 1,92 (50,99-58,52)	40,52 ± 4,14 (32,41-48,63)	0,001

Заключение

На сегодняшний день неоспоримым является факт разного прогноза заболевания в различных молекулярных подгруппах, с наилучшими показателями выживаемости в подгруппе POLE-mut и диаметрально противоположными результатами среди опухолей p53abn, остальные две подгруппы (dMMR и NSMP) демонстрируют промежуточный результат [8, 11], что лежит в основе проспективных исследований, направленных на поиски оптимального адъювантного лечения, либо его возможной дэскалации, как, например, среди карцином POLE-mut^{3,4} [4].

³A Study of various treatments in serous or p53 abnormal endometrial cancer (CAN-STAMP). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04159155?term=CAN-STAMP&cond=Endometrial+Cancer&draw=2&rank=1&view=record> (accessed 5 February 2023)

⁴Testing the addition of the immunotherapy drug pembrolizumab to the usual chemotherapy treatment (paclitaxel and carboplatin) in stage III-IV or recurrent endometrial cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03914612> (accessed 5 February 2023)

В нашей работе, подгруппа pMMR/p53wt характеризовалась схожими с подгруппой dMMR как морфологическими особенностями, так и отдаленными результатами, демонстрируя, очевидно, промежуточный результат, поскольку подгруппы POLE-mut в нашем исследовании выделено не было.

Опухоли p53abn продемонстрировали ожидаемо худшие патогистологические характеристики и отдаленные результаты, несмотря на отсутствие значимых различий с другими подгруппами относительно объема хирургического лечения и проведенной в послеоперационном периоде адъювантной терапии.

В соответствие с полученными нами данными, возрастной фактор, по-видимому, не оказывает влияние на прогноз заболевания в подгруппе с dMMR, а определяется наличием соответствующих изменений. Тем не менее, учитывая немногочисленность исходов при делении на возрастные группы, полученные результаты требуют дальнейшего изучения.

Относительно подгруппы p53abn, в рамках данной работы, нельзя сделать однозначных выводов, поскольку основная масса всех случаев пришлось на пациенток старшей возрастной группы.

Несмотря на то, что опухоли без специфического молекулярного профиля показали схожее прогностическое значение с карциномами с dMMR, включение в статистический анализ фактора возраста, демонстрирует худший прогноз для пациенток старшего возраста, что, возможно, связано с превалированием опухолей high-grade среди пациенток ≥ 70 лет, которые наблюдались почти в четверти случаев, тогда как среди пациенток младшего возраста основную массу составили опухоли low-grade — 95,2%.

При этом возрастные группы pMMR/p53wt были сопоставимы по проведенному оперативному и адъювантному лечению, что, скорее всего, исключает взаимосвязь худшего прогноза заболевания с недостаточным объемом специализированного лечения среди пациенток старшего возраста

А. Leon-Castillo и соавторы [12] изучившие прогностическое значение молекулярной классификации среди карцином high-grade, продемонстрировали, что схожие худшие показатели выживаемости были в подгруппах p53abn и NSMP. При этом 5-летняя частота рецидивов, 5-летняя общая и канцер-специфическая выживаемость составили для подгруппы p53abn 41,5%, 54% и 65,9% соответственно, для NSMP аналогичные показатели были 37,9%, 55,7% и 68,7% соответственно. Исследуемые параметры в подгруппах POLE-mut и dMMR оказались значительно лучше — 5,4%, 86,8% и 97,4% и 12%, 75,7% и 90% соответственно. Т.е. в данном исследовании подгруппа с неспецифическим молекулярным профилем перешла от промежуточного к неблагоприятному прогнозу. Данная закономерность сохранялась даже при исключении из статистического анализа случаев, в которых не проводилась лимфаденэктомия, и соответственно, могла быть недооценена стадия заболевания, что могло повлиять на дальнейшую тактику лечения пациенток, а подгруппы p53abn и NSMP явились независимыми прогностическими факторами возникновения рецидивов и более худших показателей выживаемости. Аналогичная закономерность сохранилась и при включении в статистический анализ только тех случаев, при которых не проводилась адъювантная терапия.

В своих обсуждениях авторы говорят о том, что в настоящее время подгруппа NSMP представляет собой молекулярно-гетерогенную группу, без каких-либо объединяющих молекулярных признаков, и что, возможно, внутри того, что сейчас называется NSMP, существуют дополнительные подгруппы с определенным клиническим исходом. Свои полученные результаты авторы объясняют тем, что исследуемая когорта обогащена high-grade карциномами, в отличие от большинства исследований, в которых подгруппа NSMP представлена эндометриоидными опухолями low-grade [11, 15], делая предположение о том, что опухоли high-grade, относящиеся к подгруппе NSMP, могут представлять отдельную группу с худшим клиническим исходом, чем эндометриоидные новообразования low-grade [12].

В проведенной нами работе, помимо немногочисленности исходов, есть еще одно ограничение, связанное с ограниченной доступностью тестирования мутации в гене POLE, и, возможно, часть случаев, которые в нашей работе были включены в подгруппу без специфического молекулярного профиля (pMMR/p53wt) несут именно эти изменения. Учитывая, что доля POLE-mut опухолей не так велика относительно других молекулярных подгрупп, составляя по данным различных авторов 4-12% [3, 10], с основной массой, приходящейся на пациенток младше 70 лет, мы предполагаем сохранение статистически худших показателей выживаемости в подгруппе pMMR/p53wt среди пациенток старшего возраста при получении информации относительно наличия мутаций в гене POLE.

Также важно отметить, что практически все представленные на сегодняшний день исследования, проведенные в группах с учетом молекулярно-генетических изменений, не стратифицированных по возрасту, что затрудняет сопоставление полученных нами результатов с другими авторами.

Безусловно, полученные данные требуют дальнейшего изучения, что позволит максимально персонализировать подходы к лечению РЭ, в том числе, и в возрастном аспекте.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2022. — 252 с. [Caprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality) / A.D. Caprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrov. M.: Moscow Research Institute P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. — 2022. 252 p. (In Russian)]
2. Рак эндометрия у пациенток старше 70 лет: клинико-морфологическая характеристика и отдаленные результаты / Ю.Е. Гавриш, А.С. Артемьева, Ю.Н. Трифанов, А.О. Нюганен, А.А. Сидорук, А.Н. Балтрукова, Е.А. Ульрих, И.В. Берлев, А.Ф. Урманчева // Вопросы онкологии. — 2019. — Т.65. — №3. — С. 414-421. [Endometrial cancer in patients over 70 years old: clinical and morphological characteristics and long-term results / Yu.E. Gavrish, A.S. Artemieva, Yu.N. Trifanov, A.O. Nyuganen, A.A. Sidoruk, A.N. Baltrukova, E.A. Ulrikh, I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva // Voprosy onkologii = Questions of oncology. -2019. -Vol. 65, No.4. P. 414-421. (In Russian)]
3. Alexa M. The TCGA molecular classification of endometrial cancer and its possible impact on adjuvant treatment decisions / M.Alexa, A. Hasenburg, M. Johannes Battista // Cancers (Basel). 2021. Vol. 13 (6): 1478. — DOI: 10.3390/cancers13061478
4. Anne Sophie V M van den Heerik. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer / Anne Sophie V M van den Heerik, N.Horeweg, R. A. Nout [et al.] // Int J Gynecol Cancer. 2020. Vol. 30 (12). P. 2002-2007. — DOI: 10.1136/ijgc-2020-001929
5. Bogani G. Uterine serous carcinoma / G. Bogani, I. Ray-Coquard, N. Concin [et al.] // Gynecol Oncol. 2021. Vol. 162 (1). P. 226-234. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.029

6. *Concin N.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma / N. Concin, X. Matias-Guiu, I. Vergote [et al.] // *Int J Gynecol Cancer*. 2021. Vol. 31 (1). P. 12-39. — DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
7. *Crosbie E.J.* Endometrial cancer / E.J. Crosbie, S.J. Kitson, J.N. McAlpine [et al.] // *Lancet*. — 2022. — Vol. 339. — P. 1412-1428. — DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3
8. *Eriksson L. S. E.* Combination of proactive molecular risk classifier for endometrial cancer (ProMisE) with sonographic and demographic characteristics in preoperative prediction of recurrence or progression of endometrial cancer / L. S. E. Eriksson, D. Nastic, P. G. Lindqvist [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021. Vol. 58 (3). P. 457-468. — DOI: 10.1002/uog.23573
9. *Ferris J. S.* Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches / J. S. Ferris, B. K. Erickso, Ie-Ming Shih, A. N. Fader // *Int J Gynecol Cancer*. 2021. Vol. 31 (8). P. 1165-1174. — DOI: 10.1136/ijgc-2021-002753
10. *Imboden S.* Phenotype of POLE-mutated endometrial cancer / S. Imboden, D. Nastic, M. Ghaderi [et al.] // *PLoS One*. 2019. Vol. 14 (3): e0214318. — DOI: 10.1371/journal.pone.0214318
11. *León-Castillo A.* Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy / A. León-Castillo, S.M. de Boer, M. E. Powell [et al.] // *J Clin Oncol*. 2020. Vol. 38 (29). P. 3388- 3397. — DOI: 10.1200/JCO.20.00549
12. *León-Castillo A.* Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment / A. Leon-Castillo, N.Horeweg, E. E .M. Peters [et al.] // *Gynecol Oncol*. 2022. Vol. 164 (3). P. 577-586. — DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.01.007
13. *Makker V.* Endometrial cancer / V. Makker, H. MacKay, I. Ray-Coquard, D. A. Levine, S. N. Westin, D. Aoki, A. Oaknin // *Nat Rev Dis Primers*. —2021. — P. 1-22. — DOI: 10.1038/s41572-021-00324-8
14. *Oaknin A.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up / A. Oaknin, T. J. Bosse, C. L. Creutzberg [et al.] // *Ann Oncol*. — 2022. — Vol.33 (9). — P. 860-877. — DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
15. *Talhok A.* Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer / A. Talhouk, M. K. McConechy, Samuel Leung [et al.] // *Cancer*. 2017. Vol. 123 (5). P. 802-813. — DOI: 10.1002/cncr.30496

Контакты: Гавриш Юлия Евгеньевна, Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: Gavrsh_Ulia@mail.ru, Тел:+7-905-270-93-68.

Сведения об авторах:

Гавриш Юлия Евгеньевна — соискатель научного отделения онкогинекологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5664-8370>, SPIN-код: 5144-3757.

Артемьева Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент отдела учебно-методической работы, заведующая патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей. SPIN-код: 5760-5463.

Сидорук Анна Александровна — кандидат медицинских наук, врач-онколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1866-4625>, SPIN-код: 8844-8389.

Балтрукова Александра Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-гинеколог. SPIN-код: 2251-8408.

Ульрих Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, профессор кафедры онкологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>, SPIN-код: 1110-1844.

Берлев Игорь Викторович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного отделения онкогинекологии, заведующий хирургическим онкогинекологическим отделением, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>, AuthorID: 274121.

Урманчеева Адель Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения онкогинекологии, профессор кафедры онкологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>, SPIN-код: 4169-6011.

Материал поступил в редакцию 14.03.2023

Гавриш Ю.Е., Артемьева А.С., Сидорук А.А., Балтрукова А.Н., Ульрих Е.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Молекулярная субклассификация карцином тела матки: возрастные аспекты // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 41–54. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_41

MOLECULAR SUBCLASSIFICATION OF ENDOMETRIAL CANCER: AGE ASPECTS

Yu.E. Gavrish^{1,2}, A.S. Artemieva¹, A.A. Sidoruk^{2,4}, A.N. Baltrukova²,
E.A. Ulrikh^{1,2,3}, I.V. Berlev^{1,2}, A.F. Urmancheeva^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of oncology. Russia, 197758, Saint-Petersburg, Leningradskaya street, 68

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya street, 41

³Almazov National Medical Research Centre. Russia, 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2

⁴Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary named after L. D. Roman. Russia, 191014, Saint-Petersburg, Liteiny prospect, 37-39

Abstract

Introduction: The study results within The Cancer Genome Atlas (TCGA) program initiated a new phase towards the personalization of endometrial cancer (EC) treatment. In this regard, it seems interesting whether there are age-related features of endometrial cancer within molecular subgroups, or is the prognosis of the disease determined by the presence of certain molecular genetic changes?

The aim of the study was to perform the immunohistochemical evaluation of DNA mismatch repair proteins and p53 in endometrial tumors, their influence on the course and prognosis of EC, including in the age-related aspect.

Materials and methods. The study included 245 samples of endometrial tumors, divided into three subgroups: 1st — tumors with dMMR, n=88, 2nd — tumors with p53abn, n = 19, 3rd — pMMR/p53wt, n = 138.

Results: In the dMMR and pMMR/p53wt subgroups, endometrial tumors in most cases are low-grade endometrioid carcinomas detected at the stage of a localized process (I-II according to FIGO), characterized by similar survival rates. The inclusion of the age factor in the statistical analysis demonstrates a statistically lower survival rate among persons ≥70 years of age in the pMMR/p53wt subgroup. In the p53abn subgroup, high-grade tumors prevailed due to the predominance of non-endometrioid carcinomas in 1/3 of all cases detected at stages III-IV of the disease, characterized by an unfavorable prognosis.

Conclusions: Age does not affect the prognosis of EC in the subgroup with dMMR, but is determined by the presence of corresponding changes. The inclusion of the age factor in the statistical analysis shows a worse prognosis for older patients in the pMMR/p53wt subgroup. Concerning the p53abn subgroup, unambiguous conclusions couldn't be made, which is associated with a small number of cases in this subgroup (n=19), the majority of which (17/19) occurred in patients ≥ 70 years old.

Keywords: endometrial cancer, morphology, elderly, immunohistochemistry, DNA mismatch repair proteins, p53.

Contacts: Yuliya Gavrish, Russia, 197758, Saint-Petersburg, Leningradskaya street, 68. E-mail: Gavrish_Ulia@mail.ru, +7-905-270-93-68.

Information about authors:

Yulia Gavrish — MD, postgraduate student of the scientific department of gynecological oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5664-8370>, SPIN-code: 5144-3757.

Anna Artemieva — MD, PhD, Associate professor of the department of educational and methodological work, head of the pathology department, head of the scientific laboratory of tumor morphology. SPIN-code: 5760-5463

Anna Sidoruk — MD, PhD, oncologist, associate professor of the department of obstetrics and gynecology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1866-4625>, SPIN- code: 8844-8389.

Alexandra Baltrukova — MD, PhD, gynecologist. SPIN- code: 2251-8408.

Elena Ulrich — MD, PhD, DSc, Professor, chief researcher, professor of the department of oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>, SPIN- code: 1110-1844.

Igor Berlev — MD, PhD, DSc. Professor, head of the scientific department of oncogynecology, Head of the surgical oncogynecological department, head of the department of obstetrics and gynecology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>. AuthorID: 274121.

Adel Urmancheeva — MD, PhD, DSc. Professor, leading researcher of the scientific department of oncogynecology, Professor of the department of oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>, SPIN- code: 4169-6011.

Accepted 14.03.2023

Gavrish Yu.E., Artemieva A.S., Sidoruk A.A., Baltrukova A.N., Ulrikh E.A., Berlev I.V., Urmancheeva A.F. Molecular subclassification of endometrial cancer: age aspects // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 41–54 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_41.eng

ВОЗМОЖНОСТИ ДЕЭСКАЛАЦИИ ХИРУРГИИ АКСИЛЛЯРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

М. Г. Курбанова¹, М. А. Моногарова¹, А.О. Дамениа¹, Е.М. Бит-Сава^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». Россия, 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Реферат

Точность биопсии сигнальных лимфоузлов у пациентов категории cN+, получивших неоадьювантную химиотерапию с полным патоморфологическим регрессом, зависит от количества удаленных лимфоузлов и от того, используется ли метод двойной индикации. Важным является идентификации и выявление маркированного лимфоузла после неоадьювантной системной терапии. В рандомизированных исследованиях (MARI, ILINA, RISAS, NSABP-B27) было оценено прогностическое значение биопсии сигнальных лимфатических узлов и таргетной лимфодиссекции после неоадьювантной химиотерапии. В условиях полного патоморфологического регресса удаление клипированного и/или сигнального лимфоузла, может быть лучшим вариантом деэскалации хирургического лечения, при отказе от аксиллярной лимфодиссекции.

Ключевые слова: неоадьювантная терапия, биопсия сигнальных лимфоузлов, таргетная аксиллярная лимфодиссекция, клипированный лимфоузел.

Введение

В последние несколько десятилетий наблюдается тенденция к деэскалации хирургического лечения подмышечной области у больных раком молочной железы (РМЖ). Аксиллярная лимфатическая диссекция (АЛД) по-прежнему выполняется часто, обеспечивая как региональный контроль, так и информацию для планирования адьювантной терапии. Неоадьювантная химиотерапия (НХТ) у больных с метастатическим поражением аксиллярных лимфатических узлов (cN+) приводит к полному патоморфологическому ответу (ypN0) примерно у одной трети пациентов¹.

Пациенты с аксиллярным pCR не получают пользы от АЛД, но страдают как от краткосрочных, так и от долгосрочных побочных эффектов избыточного хирургического лечения, в связи с чем существует необходимость в применении менее инвазивных методов лечения при конверсии cN1 в ypN0.

Однако ни сигнальный лимфатический узел (СЛУ), ни маркировка подмышечной области радиоактивным изотопом йода (MARI) не имеют допустимых значений ложно-отрицательных результатов (ЛНР) для того, чтобы эти методы могли заменить АЛД^{1,2,3,4}. Основываясь на отрицательных прогностических значениях (ОПЗ) этих процедур, остаточное заболевание в подмышечной области

может быть пропущено как минимум у одного из шести пациентов cN+, у которых предполагается pCR. [7,17,20].

Для повышения точности Abigail S Caudle ввел понятие таргетная (целенаправленная) аксиллярная лимфодиссекция (ТАД), которая представляет собой комбинацию методов БСЛУ и удаления клипированного (маркированного) ЛУ (КЛУ); было показано, что ЛНР при ТАД составил лишь 2%, ОПЗ — 97%. Авторами показано, что при внедрении в практику ТАД, что ypN0 все-таки достигнут не будет только у 1 из 33 больных, у которых предполагается полный ответ⁴. Голландское исследование RISAS позволило оценить, могут ли эти многообещающие результаты комбинированной процедуры быть подтверждены в проспективном многоцентровом исследовании [13].

²Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B *et al*; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1455–1461. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

³Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G *et al* Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609–618. [PubMed] [Google Scholar]

⁴Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA *et al* Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg* 2015; 261: 378–382. [PubMed] [Google Scholar]

¹Boileau J.F., Poirier B., Basik M., Holloway C.M., Gaboury L., Sideris L. *et al* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 258–264. [PubMed] [Google Scholar]

Тем не менее, в отсутствие доказательной базы соответствующего высокого уровня, на сегодняшний день в клинической практике внедряются различные протоколы, предусматривающие менее инвазивное вмешательство на аксиллярной зоне. Например, некоторые хирурги считают, что предварительная маркировка положительного ЛУ является ненужной дополнительной процедурой, и вместо этого поддерживают удаление по крайней мере трех СЛУ для повышения точности метода. Сторонники процедуры MARI считают, что БСЛУ не приносит дополнительной пользы, если удаление гарантировано, в то время как по мнению других хирургов требуется необходимость объединения этих процедур (ТАД) для обеспечения точной установки стадии [1,9,12,14].

Цель

Деэскалация хирургии аксиллярных лимфоузлов у больных раком молочной железы после неoadъювантной химиотерапии.

Материалы и методы

В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании RISAS были включены больные РМЖ с метастатическим поражением в аксиллярных лимфатических узлах (cN+), которые прошли комбинированную процедуру с удалением КЛУ и СЛУ после НХТ — ТАД. БСЛУ выполняли радиоизотопным методом (^{99m}Tc) в медицинском центре Хаагленден и методом двойной маркировки (^{99m}Tc и синий краситель) — в трех других центрах. В случае отрицательной лимфосцинтиграфии ^{99m}Tc повторно вводили перед операцией в зависимости от местных протоколов. КЛУ, содержащий изотоп йода, определялся с помощью гамма-зонда для обнаружения ^{125}I . Если КЛУ содержал проводник, то последний использовался для направленного, прицельного иссечения ЛУ. Затем гамма-зонд был настроен на обнаружение ^{99m}Tc и использовался для идентификации СЛУ. Хирурги должны были отмечать, имеется ли в КЛУ также радиоактивность ^{99m}Tc или поглощение синего красителя, т.е. является ли КЛУ еще и СЛУ. У всех пациентов с ^{125}I иссечение данного КЛУ было подтверждено с помощью рентгенографии удаленного образца и/или отсутствия ^{125}I в подмышечной области. Все ЛУ были разделены, окрашены гематоксилином и эозином, выполнялся иммуногистохимический анализ КЛУ и/или СЛУ. При гистологическом ответе анализировалось количество ЛУ наличие ^{125}I или клипсы и резидуальной опухоли, количество обследованных ЛУ (отдельно КЛУ и СЛУ). Следует отметить, что при проведении НХТ, в последующем отмечалась меньшая склонность к проведению АЛД. В исследовании RISAS частота аксиллярного pCR достигала 36% (50/139) у пациентов с HER2-положительным биотипом, 44% — с трижды негативным и 7,4% — с люминальными биотипами РМЖ. На основании окончательного гистологического ответа определялось число КЛУ, СЛУ, ТАД, АЛД. В молочной железе частота pCR составила 34,5% и сопровождалась pCR и в аксиллярных лимфоузлах в 28,8% [13]. Доля всех пациентов, у которых остаточная опухоль в подмышечной области была выявлена с помощью комбинированной процедуры (КЛУ и СЛУ) составила 63,3%, и это

было значительно выше, чем доля, выявленная с использованием КЛУ (56,1%; $p=0,002$) или СЛУ (48,9%; $p<0,001$). Пальпируемые или подозрительные на наличие метастатического поражения ЛУ были удалены в дополнение к КЛУ и/или СЛУ у 29 из 139 пациентов (20,9%). Дополнительные узлы были удалены у 21 из 122 пациентов (17,2%) с выявленными СЛУ и у 8 из 17 (47%) — без выявления СЛУ. По результатам ретроспективного анализа большой многоцентровой когорты больных после НХТ в категории cN+ по сравнению с только МЛУ или только процедурой СЛУ идентификация резидуальной опухоли достигала 99,3%, всем этим больным была проведена дистанционная лучевая терапия [7, 5, 16].

Объем хирургического вмешательства на аксиллярной области, получающих НХТ имеет ряд противоречий в зависимости от статуса pN. Необходимость достижения консенсуса в отношении наиболее подходящего метода стадирования подмышечной области в этой ситуации находит свое отражение в различных вариациях деэскалации хирургического лечения по всему миру. Хотя БСЛУ доказала свою точность у пациентов с клинически негативными ЛУ (cN0), как до, так и после НХТ, тем не менее, отмечается меньшая точность в интерпретации категории N у пациентов с опухолями cN+, получавших НХТ [3, 14]. В соответствии с голосованием панели экспертов Сан-Галлена (2017) БСЛУ является адекватным методом оценки статуса ЛУ до НХТ у пациентов cN+^{5,6}. Для пациентов с клиническими данными о метастатическом поражении ЛУ после НХТ (cN+) и с ограниченным количеством резецированных СЛУ (менее 3) или с макростатическим заболеванием, выявленным в СЛУ, рекомендованным остается АЛД.

В проспективном исследовании ILINA, которое включало иссечение КЛУ в сочетании с БСЛУ, из 46 пациентов категории cN+, получавших НХТ, 35 завершили протокол (за которым следовала АЛД), по результатам которого ЛНР составил 4,1%, а ОПЗ — 91,7%. Голландское многоцентровое проспективное исследование RISAS было проведено с целью анализа исследуемых значений у 225 больных категории cN+ в комбинации исследований MARI и БСЛУ для оценки подмышечного ответа на неoadъювантное лечение. При достижении высокой точности комбинированной методики по результатам RISAS от АЛД можно будет безопасно отказаться в случае pCR в аксиллярных ЛУ. Хотя обе работы продемонстрировали многообещающие результаты, данные ограничены одноцентровым исследованием и небольшими размерами выборок. [16].

⁵Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I *et al* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009; 250: 558–566. [PubMed] [Google Scholar]

⁶van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 1278–1287. [PubMed] [Google Scholar]

Опрос членов ASCO показал, что только 15 % из 638 респондентов по-прежнему выполняют АД у всех пациентов, в категории cN+, получивших эффект от НХТ 54 % предлагают БСЛУ без АД. Исследование также показало, что при НХТ используются различные методы локализации КЛУ (73 % — проводники, 13% — ^{125}I и 14% — др.) [2,4].

Помимо использования комбинации КЛУ и СЛУ, последние исследования предложили объединить результаты MARI с числом идентифицированных с помощью фтордезоксиглюкозы на ПЭТ-КТ числом ЛУ до НХТ [6,10,13,16]. Среди 159 пациентов категории (cN+), включенных в анализ, предлагаемый алгоритм лечения привел к дальнейшей АД в 24,5%, ДЛТ аксиллярной области в 57,3% и сочетанием обоих вариантов лечения в 18,2%. Тем не менее, необходимо более длительное наблюдение, чтобы доказать долгосрочную онкологическую безопасность отказа от АД.

Результаты и обсуждение

В прошлом при комбинированной методике, удалялось иногда десять или более ЛУ, тогда в исследовании MARI проведен наиболее щадящий и менее инвазивный метод — ТАД [3,13,18,19]. В данной когорте, в половине случаев резецировались 1-3 ЛУ, кроме того, среднее количество удаленных ЛУ было одинаковым для пациентов с резидуальной опухолью и без нее. Это говорит о том, что улучшение выявления резидуальной опухоли, достигнутого с помощью таргетной методике, не было результатом удаления большего количества ЛУ, а достигнуто с при помощи улучшения методов их идентификации.

Комбинированная методика идентификация ЛУ после НХТ продемонстрировала точность и специфичность по сравнению с тем, если бы методика КЛУ или СЛУ были выполнены в качестве самостоятельной процедуры⁷.

Полный патоморфологический регресс в аксиллярных ЛУ можно предсказать на основе анализа КЛУ, в то время как наличие остаточного подмышечного метастатического процесса прогнозируется преимущественно на основе анализа СЛУ и наоборот. Возможным объяснением ЛНР СЛУ может быть наличие резидуальной опухоли, препятствующей нормальному лимфооттоку или НХТ. Феномен ЛНР СЛУ был описан ранее Abigail S Caudle, который отметил, что удаленный ЛУ не был извлечен в качестве СЛУ в 23% случаев [4,10,14,18]. Возможным объяснением ЛНР КЛУ может быть неудачная маркировка самого подозрительного ЛУ: клипса могла быть установлена рядом в жировую ткань, а не в метастатический ЛУ, кроме всего прочего, нельзя забывать и о вероятности разнонаправленного ответа на НХТ в виду поликлональности опухоли.

Известное многоцентровое исследование NSABP-B27 было направлено на то, чтобы определить, улучшит ли добавление доцетаксела в НХТ безрецидивную и общую выживаемость у пациен-

тов с операбельным РМЖ. Последующий анализ был проведен для оценки роли БСЛУ после НХТ у 428 пациентов, зачисленных в NSABP B27 [5,16]. Успешность идентификации и удаления СЛУ составила 84,8%, что было увеличено с применением радиоизотопа (87,6–88,9%) по сравнению с использованием только красителя (78,1%, $p=0,03$). Частота ЛНР составила 10,7 и была сопоставима с другими многоцентровыми испытаниями, где выполнялась до НХТ (ЛНР 7–13%)^{8,9}.

Исследование Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante (GANEA) было крупным французским перспективным многоцентровым исследованием, отвечающим на тот же вопрос у 195 пациентов⁹. Частота идентификации СЛУ составил 90 %, ЛНР составил 11,5 %. Исследование показало, что пациенты с клинически cN0 до НХТ имели лучшие показатели идентификации СЛУ по сравнению с cN+ (94,6% *против* 81,5%, $P=0,008$).

В MD Anderson Cancer Center, сравнили результаты БСЛУ при cN0 после НХТ, с пациентами, перенесшими операцию в первую очередь¹⁰. Показатели идентификации СЛУ составили 97,4% у пациентов, получавших НХТ, и 98,7% в группе хирургического лечения ($P=0,017$). ЛНР был схожим между группами (5,9% *против* 4,1%, $P=0,39$). Исследование показало, что общая частота АД была одинаковой между двумя группами (27,1% *против* 28,9%, $P=0,38$). С учетом клинической стадии не было никакой разницы в частоте локорегиональных рецидивов, безрецидивной или общей выживаемости между двумя группами. Точность БСЛУ у пациентов категории cN+, получавших НХТ, зависла от количества удаленных СЛУ и от того, используется ли метод двойной индикации. Для того, чтобы действовать в соответствии с действующими рекомендациями необходимо проведение АД у значительного числа пациентов, в том числе с pCR в аксиллярных ЛУ, если не выполнено удаление 3 СЛУ. В этих условиях при отказе от АД, удаление КЛУ в дополнение к СЛУ может быть лучшей стратегией, разработанной в онкологическом центре MD Anderson [13,14,20].

Заключение

Использование НХТ позволяет достичь более чем в половине случаев агрессивных типов РМЖ полного патофорфологического регресса.

Однако в текущих рекомендациях нет стандартов введения пациентов с pCR в аксиллярных лимфоузлах. Хотя ПЭТ-КТ, БСЛУ после НХТ и удаление ранее маркированных лимфатических узлов —

⁷Hunt KK, Yi M, Mittendorf E, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558-66. [PubMed]

⁸Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85. [Crossref] [PubMed]

⁹Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23:2694-702. [Crossref] [PubMed]

¹⁰Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I et al Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009; 250: 558–566. [PubMed] [Google Scholar]

MARI и ТАД, появились как методы прогнозирования подмышечного pCR после НХТ, ни один из них пока ни адаптирован в стандарты лечения больных РМЖ. Тем не менее большинство онкологов не считают стандартную АЛД методом выбора хирургического лечения у пациентов категории (cN+) с клиническим или патоморфологическим ответом после НХТ. Эта готовность избежать стандартную АЛД в пользу направленной таргетной хирургии зависит от многих факторов, связанных с ответом на терапию, таких как биотип, стадия опухолевого процесса и др. Несомненно ТАД снижает объем операции на подмышечной области и вероятность выполнения АЛД, позволяя нивелировать ее осложнения, а также оценить ответ на НХТ, что является приоритетным в оценке результатов лечения больных РМЖ с метастатическим поражением аксиллярных лимфоузлов.

Список литературы / References

1. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ *et al* Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1072–1078. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsky P, Loibl S *et al* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28: 1700–1712. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Espinosa-Bravo M, Joaquin Navarro-Cecilia, Manuel Ramos Boyero, Sebastian Diaz-Botero, Basilio Dueñas Rodríguez, Carolina Luque López, Teresa Ramos Grande, Ricardo Ruano Perez. Intraoperative assessment of sentinel lymph node by one-step nucleic acid amplification in breast cancer patients after neoadjuvant treatment reduces the need for a second surgery for axillary lymph node dissection. 2017 Feb;31:40-45. [PubMed]
4. Firouzeh Arjmandi, Ann Mootz, Deborah Farr, Sangeetha Reddy. New horizons in imaging and surgical assessment of breast cancer lymph node metastasis. 2021 Jun;187(2):311-322. [PubMed]
5. Hiba El Hage Chehade, Hannah Headon, Abdul Kasem, Kefah Mokbel Refining the Performance of Sentinel Lymph Node Biopsy Post-neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Pathologically Proven Pre-treatment Node-positive Breast Cancer: An Update for Clinical Practice. 2016 Apr;36(4):1461-71. [PubMed]
6. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I *et al* Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2019; 250: 558–566. [PubMed] [Google Scholar]
7. Jean-Marc Classe, Cecile Loac, P Gimbergues, S Alran, C Tunon de Lara Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. 2019 Jan;173(2):343-352. [PubMed]
8. Kim WH, Kim HJ, Jung JH, Park HY, Lee J, Kim WW *et al* Ultrasound-guided restaging and localization of axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for guidance of axillary surgery in breast cancer patients: experience

with activated charcoal. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 494–500. [PubMed] [Google Scholar]

9. Koolen BB, Donker M, Straver ME, van der Noorda MEM, Rutgers EJT, Valdés Olmos RA *et al* Combined PET–CT and axillary lymph node marking with radioactive iodine seeds (MARI procedure) for tailored axillary treatment in node-positive breast cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2017; 104: 1188–1196. [PubMed] [Google Scholar]
10. Lim GH, Gudi M, Teo SY, Ng RP, Yan Z, Lee YS, Allen JC Jr, Leong LCH. Would Removal of All Ultrasound Abnormal Metastatic Lymph Nodes Without Sentinel Lymph Node Biopsy Be Accurate in Patients with Breast Cancer with Neoadjuvant Chemotherapy? 2020 Nov;25(11):e1621-e1627. [PubMed]
11. van Loevezijn, Marieke E M van der Noorda, Marcel P M Stokkel, Erik D van Werkhoven, Emma J Groen, Claudette E Loo, Paula H M Elkhuisen, Gabe S Sonke, Nicola S Russell, Frederieke H van Duijnhoven. Three-year follow-up of de-escalated axillary treatment after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer: the MARI-protocol. 2022 May;193(1):37-48. [PubMed]
12. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A *et al* A novel less-invasive approach for axillary staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer by combining Radioactive Iodine Seed localization in the Axilla with the Sentinel node procedure (RISAS): a Dutch prospective multicentre validation study. *Clin Breast Cancer* 2017; 17: 399–402. [PubMed] [Google Scholar]
13. van der Noorda MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, Groen EJ, Stokkel M, Loo CE *et al* Major reduction in axillary lymph node dissections after neoadjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer by combining PET/CT and the MARI procedure. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 1512–1520. [PubMed] [Google Scholar]
14. Seho P, Koo JS, Kim GM, Sohn J, Kim SI, Cho YU *et al* Feasibility of charcoal tattooing of cytology-proven metastatic axillary lymph node at diagnosis and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Res Treat* 2018; 50: 801–812. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Shi-Qian Lin, Nguyen-Phong Vo, Yu-Chun Yen, Kai-Wai Tam. Outcomes of Sentinel Node Biopsy for Women with Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. 2022 May;29(5):3038-3049. [PubMed]
16. Simons JM, M L M A van Pelt, A W K S Marinelli, M E Straver, A M Zeillemaker, L M Pereira Arias-Bouda, T J A van Nijnatten, L B Koppert. Excision of both pretreatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. 2019 Nov; 106(12): 1632–1639. [Crossref] [PubMed]
17. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 269: 432–442. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O *et al* Intraoperative ultrasound-guided excision of axillary clip in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy (ILINA Trial): a new tool to guide the excision of the clipped node after neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 784–791. [PubMed] [Google Scholar]

19. *Yu-Xin Song*, Zheng Xu, Ming-Xing Liang, Zhen Liu, Jun-Chen Hou, Xiu Chen. Diagnostic accuracy of de-escalated surgical procedure in axilla for node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. 2022 Nov;11(22):4085-4103. [PubMed]

20. *Vugts G*, Nieuwenhuijzen GA, Maaskant-Braat AJ, Schipper RJ, Smidt ML. Axillary response monitoring after

neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: can we avoid the morbidity of axillary treatment? *Ann Surg* 2016; 263: e28–e29. [PubMed] [Google Scholar]

Контакты: *Курбанова Мари́ка Го́чаевна*, Россия, 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А. E-mail: anchabadze_mari@mail.ru, +7-921-962-92-66.

Сведения об авторах:

Курбанова Мари́ка Го́чаевна — врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9859-6724>, SPIN-код: 9606-3630.

Моногарова Мари́я Алекса́ндровна — врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0324-6578>, SPIN-код: 1452-2907.

Бит-Сава Елена Миха́йловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава Российской Федерации, заведующая онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>, SPIN-код: 5829–5573.

Дамения Астанда Оле́говна — кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического хирургических методов лечения (молочной железы) отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9985-509X>, SPIN-код: 2564-6234.

Материал поступил в редакцию 02.02.2023

Курбанова М.Г., Моногарова М.А., Дамения А.О., Бит-Сава Е.М. Возможности дезэскалации хирургии аксиллярных лимфоузлов у больных раком молочной железы после неoadъювантной химиотерапии (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 55–60. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_55

POSSIBILITIES OF DEESCALATING AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION IN BREAST CANCER PATIENTS AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (REVIEW)

M.G. Kurbanova¹, M.A. Monogarova¹, A.O. Damenia¹, E.M. Bit-Sava^{1,2}

¹Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological). Russia, 197758, Saint-Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya street, 68A, lit. A

²Saint-Petersburg state pediatric medical University, Department of Oncology. Russia, 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya street, 2

Abstract

The accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with (cN+) treated with neoadjuvant chemotherapy depends on the number of sentinel lymph nodes removed and whether the dual indication method is used. In order to act according to St. Gallen International Consensus Guidelines, axillary lymph node dissection is required in a significant number of patients, including those with a complete pathomorphological response (pCR), if 3 sentinel lymph nodes are not removed. In these circumstances, in the absence of axillary lymph node dissection, removal of the clipped lymph node in addition to the sentinel lymph node may be the best surgical strategy after neoadjuvant chemotherapy.

Randomized trials (MARI, ILINA, RISAS, NSABP-B27) evaluated the negative predictive value of sentinel lymph node biopsy and targeted lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy. Category (cN+) was confirmed by fine needle biopsy, the rate of identification and detection of residual tumor of the labeled lymph node in combination with sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy was assessed.

Keywords: neoadjuvant therapy, sentinel lymph node biopsy, targeted axillary lymph node dissection, clipped lymph node.

Contacts: Marika Kurbanova, Russia, 197758, Saint-Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya street, 68A, lit. A. E-mail: anchabadze_mari@mail.ru, +7-921-962-92-66.

Information about authors:

Marika Kurbanova — MD, oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9859-6724>, SPIN-code: 9606-3630.

Maria Monogarova — MD, oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0324-6578>, SPIN-code: 1452-2907.

Elena Bit-Sava — MD, PhD, DSc. Professor of the Department of Oncology, pediatric Oncology and radiation therapy OF the Russian Federation Ministry of health, head of the oncological surgical methods of treatment (breast) Department of the state medical INSTITUTION " Saint Petersburg clinical research and practice center for specialized types of medical care (oncological)". ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7582-618X>, SPIN-code: 5829-5573.

Astana Damenia — MD, PhD, oncologist of oncological surgical methods of treatment (breast). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9985-509X>, SPIN-code: 2564-6234.

Accepted 02.02.2023

Kurbanova M.G., Monogarova M.A., Damenia A.O., Bit-Sava E.M. Possibilities of deescalating axillary lymph node dissection in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy (review) // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 55–60 (in Russian). DOI:10.47843/2074-9120_2023_2_55.eng

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ, У ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

О.К. Игнатова^{1,2}, Е. А. Антонова², Б.И. Асланов², В.Ю. Пропастина³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, 350083, Краснодар, Митрофана Седина, д. 4

Реферат

Введение. Одной из важных и нерешенных проблем практической медицины являются инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, наносящие значительный экономический ущерб системе здравоохранения, а такжеотягощающие состояние пациентов, что снижает эффективность лечения и увеличивает сроки госпитализации.

Пациенты онкологического профиля являются особой группой риска в отношении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, так как их иммунокомпрометированное состояние в сочетании с постоянными инвазивными диагностическими и лечебными процедурами, а также длительным пребыванием в стационаре, является благоприятной средой для присоединения инфекций.

Цель. Провести анализ современного состояния проблемы распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в условиях онкологического стационара, а также изучить актуальные меры внедрения инфекционного контроля.

Материалы и методы. В ходе работы были проанализированы литературные источники отечественных и зарубежных авторов, содержащие информацию об инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, и мерах обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской деятельности в условиях онкологического стационара.

Результаты. Пациенты онкологического профиля, подвергшиеся высокотехнологичной медицинской помощи, являются группой риска возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Основными факторами, предрасполагающими к развитию инфекций, относятся: нейтропения и нарушение клеточного и гуморального иммунитета на фоне применения химиотерапевтических и гормональных препаратов, нарушение анатомических барьеров (хирургические вмешательства, имплантируемые устройства и прочее), обструкции, вызванные опухолевыми процессами.

Заключение. Учитывая высокую восприимчивость онкологических пациентов к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи, в отношении профилактики и лечения данных состояний необходим риск-ориентированный подход.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, онкология, злокачественные новообразования, госпитальная флора, полирезистентные штаммы.

Введение

На сегодняшний день одной из первостепенных задач системы здравоохранения является обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской деятельности, которая подразумевает создание оптимальных внутрибольничных условий, при которых минимизируется риск возникновения и распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Данные инфекции представлены различными осложнениями, развивающимися в результате любых видов медицинской деятельности в условиях стационара, амбулаторно-поликлинических учреждений или вне медицинских организаций, а также у медицинских работников в ходе выполнения своих профессиональных обязанностей [3].

В настоящее время предполагаемое количество смертей в результате присоединения ИСМП у госпитализированных пациентов составляет, по меньшей мере, 250 000 случаев в год. Только в Соединенных Штатах и Европе и наносит экономический ущерб до 30 млрд евро в год [12].

В Российской Федерации, по данным официальной статистики, в 2021 г. зарегистрировано более 97 тысяч случаев ИСМП, большую часть из которых составили случаи COVID-19 — 84 % (81 765 случаев)¹. Однако по-прежнему сохраняют чрезвычайную актуальность вопросы выявления и учета ИСМП в медицинских учреждениях. В 2021 году в 61 субъекте Российской Федерации не регистрировались внутрибольничные инфекции мочевыводящих путей, в 32 субъектах — инфекции нижних дыхательных путей и пневмонии, в 13 субъектах — ГСИ родильниц, в 20 субъектах — инфекции в области хирургического вмешательства, в 24 субъектах — инфекции, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией, иммунизацией¹.

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.

Сегодня отсутствуют данные о точном экономическом и социальном ущербе, возникающем вследствие ИСМП в Российской Федерации, есть лишь некоторые представления об их значимости, базирующиеся на данных работ, проведенных в последние годы отечественными учеными. Предполагается, что размер ежегодного экономического ущерба может достигать 300 млрд рублей [5].

Стационары онкологического профиля являются медицинскими организациями особого риска развития ИСМП. Значительная концентрация лиц со сниженным иммунитетом на ограниченной территории, наличие большого числа источников инфекции (больных и носителей) среди пациентов и медицинского персонала, специфический микробный пейзаж, изменение биоценоза биотопов у пациентов и медицинского персонала под влиянием широкого применения антибиотиков, гормональных препаратов, цитостатиков и прочих противоопухолевых препаратов создают предпосылки для возникновения и распространения инфекций. В этих условиях существенно ускоряются темпы эволюции микроорганизмов, формируются штаммы с новыми свойствами не только из числа патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, но и из представителей нормальной микрофлоры, а также идет процесс формирования патогенов с множественной лекарственной устойчивостью [8].

Пациенты со злокачественными новообразованиями являются одной из групп риска возникновения ИСМП в связи с тем, что на фоне химиотерапевтического, хирургического и радиотерапевтического лечения происходит снижение иммунного ответа на воздействие различных факторов бактериальной и вирусной этиологии [2, 1]. В этих группах показатели заболеваемости ИСМП значимо выше. Пациенты онкологического профиля с ИСМП находятся в стационаре в 2–3 раза дольше, чем аналогичные пациенты без признаков инфекции. В среднем их выписка задерживается на 10 дней, в 3–4 раза возрастает стоимость лечения, в 5–7 раз — риск летального исхода [6].

Материалы и методы

Проведен литературный обзор научных публикаций за 10 лет, используя ресурсы поисковых систем PubMed, eLIBRARY и cyberleninka, по ключевым словам, указанным выше. Для данного анализа выбраны статьи, обладающие доказательной экспериментальной и клинической базой по наиболее современным вопросам, касающимся эпидемиологии, этиологии и патогенеза инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у пациентов онкологического профиля. Анализ существующего исследования подлежало 10 статей российских научных журналов и 25 статей зарубежных авторов. Проведенное исследование показало, что в настоящее время вопросы профилактики и лечения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в онкологических стационарах освещены не в полном объеме и требуют дополнительного изучения в части организации профилактических мероприятий по распространению резистентности микроорганизмов.

Цель работы

Изучить и обобщить литературные данные о причинах возникновения, факторах риска инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также основных актуальных мер внедрения инфекционного контроля в онкологическом стационаре.

Основные факторы риска развития ИСМП у онкологических пациентов

Наиболее значимыми группами риска возникновения ИСМП среди пациентов онкологического профиля являются больные, получавшие комбинированное комплексное лечение с использованием хирургического метода, — 76,9% [1].

Несмотря на свою эффективность в отношении раковых клеток, химиотерапевтические препараты также негативно влияют на здоровые клетки из-за их низкой специфичности [2, 12]. Злокачественные новообразования обладают механизмами, оказывающими супрессорное влияние на иммунную систему, что снижает общую резистентность организма, усугубляет токсические эффекты проводимой химиотерапии. Так, одним из самых распространенных побочных эффектов применения химиотерапии является миелотоксичность, что приводит к снижению числа лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов, что, в свою очередь, снижает естественную защиту организма против инфекции. Не менее распространенным побочным эффектом химиотерапии является анемия различной степени, что также ухудшает переносимость инфекций. Стоит отметить, что гематологические осложнения противопухольной химиотерапии разной степени выраженности встречаются у 88% больных онкологического профиля [6]. Одним из наиболее частых и опасных гематологических осложнений специфической терапии в онкологии является нейтропения.

В настоящее время принято считать, что нейтропения предполагает количественные нарушения гранулоцитов с числом циркулирующих нейтрофилов менее 2500 в 1 мкл [17]. Нейтропения может привести к лихорадке, которая является серьезным побочным эффектом многих химиотерапевтических методов лечения [7, 15]. Как правило, у 40% больных с нейтропенией III–IV степеней в течение 2 недель развиваются тяжелые инфекционные осложнения [7]. Если нейтропения длится дольше, частота присоединения инфекционных осложнений может достичь 100%. Развитие инфекции на фоне нейтропии требует проведения массивной антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия, но несмотря на проводимое лечение, уровень смертности при развитии подобных осложнений достигает 5–20% [6]. В случае развития тромбоцитопении единственным методом симптоматической терапии остается переливание компонентов крови, что связано с риском возникновения дополнительных осложнений [2, 6].

Основными бактериальными агентами, выделяемыми при ИСМП во время или после химиотерапевтического лечения, являются *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [20, 21]. Наиболее частые микозы у данной категории пациентов связаны с *Candida spp.* и *Aspergillus*

spp. [30,31,33]. К частым возбудителям вирусных инфекций у пациентов, проходящих курс химиотерапии, относятся вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус и респираторные вирусы, такие как грипп, респираторно-синцитиальный вирус и другие [14, 30]. У детей, подвергающихся агрессивным методам лечения, чаще возникают инфекционные осложнения, вызванные вирусами ветряной оспы, простого герпеса, парамиксовирусами.

Неспорообразующие анаэробные микроорганизмы, представленные грамотрицательными (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp.) и грамположительными бактериями (*Actinomyces* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.), представляют значительную часть нормальной микрофлоры кожи человека, слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей. В настоящий момент известно, что они могут вызывать ИСМП, что особенно актуально для пациентов, имеющих дефекты иммунной системы, к которым относятся все онкологические больные. У этой категории больных анаэробные микроорганизмы могут вызывать интраабдоминальные инфекции, инфекции челюстно-лицевой области, нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, инфекции кровотока и другие инфекционные осложнения. Особенно агрессивными являются ИСМП, вызванные ассоциациями анаэробных бактерий с аэробными [4].

Помимо противоопухолевой терапии, онкологические пациенты подвергаются хирургическим методам лечения с различными объемами вмешательства. Факторы риска, ассоциированные с пред-, интра- и послеоперационными периодами у онкологических больных, повышают вероятность развития инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), которые не только ухудшают качество жизни пациента, но и меняют сроки возобновления терапии основного заболевания.

Кроме того, в ходе лечения пациенты онкологического профиля постоянно подвергаются инвазивным процедурам, таким как центральная и периферическая венозная катетеризация, катетеризация мочевого пузыря, дренирование и другие манипуляции, что существенно увеличивает риск микробной инвазии и развития инфекций кровотока (ИК) и мочевыводящих путей (ИМВП) [10].

Эпидемиологическая характеристика различных форм ИСМП у онкологических пациентов

Ведущими формами ИСМП являются четыре основные группы инфекций, классифицированные по локализации: ИМВП, ИОХВ, инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) и ИК².

ИК являются частыми осложнениями среди онкологических больных и ассоциируются с высокой летальностью. Этиология 90% всех ИК у пациентов онкологического профиля имеет бактериальную природу [19, 26]. Ранее более распространенными патогенами, вызывающими ИК, были грамположительные бактерии, однако в настоящее время все

чаще отмечается смещение микробиологического профиля в сторону грамотрицательных микроорганизмов [12, 23]. Стоит отметить, что среди данных микроорганизмов широко распространена множественная устойчивость к антибактериальным препаратам.

Бактериальный сепсис возникает у 30% пациентов с нейтропенией [9]. При этом инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, более распространены и имеют худший прогноз (уровень летальности доходит до 18%) по сравнению с инфекциями, вызванными грамположительными микроорганизмами (уровень летальности до 5%). Микроорганизмами, выявляемыми у пациентов с нейтропеническим сепсисом, часто являются *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Clostridium difficile*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. maltophilia*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp. и *Mycobacterium* spp.³.

При химиотерапевтическом лечении пациентов онкологического профиля используются различные катетеры, поскольку они удобны для персонала, снижают беспокойство пациента, связанное с повторными венопункциями, обеспечивая быстрый и эффективный венозный доступ [17].

Несмотря на то, что катетеры значительно облегчают выполнение инвазивных процедур, они могут выступать в роли входных ворот для возбудителей ИК, особенно в отношении микроорганизмов, являющихся представителями нормофлоры кожных покровов [16, 17, 18, 28].

Важно отметить, что химиотерапевтические препараты в значительной степени метаболизируются в кишечнике, поэтому данные препараты могут напрямую влиять на микробиоту кишечника. Химиотерапевтические препараты могут повреждать эпителий слизистой оболочки кишечника, вызывая гастроинтестинальную токсичность (которая встречается у 80% всех пациентов), бактериальную транслокацию, аномальное воздействие лечебных препаратов, гипервоспаление и другие нежелательные эффекты [28, 32].

ИНДП путей чаще возникают на фоне применения искусственной вентиляции легких, а также под воздействием применяемых методов лечения онкологической патологии. Среди ИНДП, ассоциированных с бактериальными и вирусными возбудителями, большее внимание уделяется новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Данный вирус особо опасен для онкологических больных, так как характеризуется более высоким уровнем летальности по сравнению с населением в целом [22, 29, 34].

Частота встречаемости ИОХВ во взрослых стационарах колеблется от 4% до 25%, в детских отделениях — от 2,5% до 20% [9]. Также особое внимание

² Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. — М., 2014. — 58с.

³ Virizuela J.A. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. / Virizuela J.A., Carratalà J., Aguado J.M., Vicente D., Salavert M., Ruiz M., Marco F., Lizasoain M., Jiménez-Fonseca P., Gudiol C., Cassinello J., Carmona-Bayonas A., Aguilar M., Cruz J.J. // Clin Transl Oncol. — 2015. - vol. 18- pp. 557–570.

необходимо уделить возникновению ИОХВ у детей. В структуре факторов риска этих инфекций важную роль играют тип операции, класс хирургической раны, срочность вмешательства, постановка дренажа, длительность операции [9]. Результаты исследований демонстрируют, что грамотрицательные бактерии, как возбудители ИОХВ, преобладают над грамположительными независимо от типа хирургического вмешательства. Кроме того, некоторые микроорганизмы имеют более высокую распространенность в определенных областях хирургического вмешательства. Например, *E. coli* наиболее часто встречается при желудочно-кишечных, гинекологических, урологических операциях, а также операциях в области головы и шеи. *S. aureus* у онкологических пациентов чаще является возбудителем ИОХВ в торакальной хирургии [30].

Распространённость ИМВП среди пациентов с нейтропенией относительно невысока и равняется 1–3%, при этом они часто характеризуются минимальными симптомами с отсутствием дизурии и пиурии [19]. В связи с этим поставить диагноз бывает достаточно сложно, поэтому следует регулярно проводить исследование мочи для раннего обнаружения начинающегося инфекционного процесса [19]. По данным литературы преобладающими микроорганизмами — возбудителями катетер-ассоциированных ИМВП являются *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* [25].

Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в онкологическом стационаре

Меры профилактики развития и распространения ИСМП являются универсальными для всех типов медицинских организаций, в том числе для стационаров онкологического профиля. Стандартные меры предосторожности и меры, основанные на путях передачи инфекций, в частности, дезинфекционные мероприятия, соблюдение правил асептики и антисептики, комплексный подход к гигиене рук медицинских работников, периоперационная антибиотикопрофилактика — это базовые составляющие в прерывании распространения инфекционных осложнений у пациентов онкологического профиля.

Отдельно следует выделить меры, направленные на борьбу с распространением антибиотикорезистентных микроорганизмов в онкологических стационарах. Качественный микробиологический мониторинг и регулярный сбор данных об антибиотикорезистентности значительно упрощает дальнейшую организацию мероприятий, направленных на контроль распространения проблемных возбудителей в стационаре. Важным аспектом является вовлеченность в этот процесс всех отделений риска, а не только отделений реанимации и интенсивной терапии [24].

Заключение

Учитывая восприимчивость пациентов со злокачественными новообразованиями к ИСМП, необходим комплексный подход для решения вопросов их профилактики, а также лечения возникших состояний. При разработке и внедрении профилак-

тических мероприятий по предотвращению возникновения и распространения ИСМП в онкологическом стационаре необходимо учитывать специфику популяции пациентов онкологического профиля, а также основные механизмы передачи микроорганизмов, вызывающих инфекционные осложнения. Важную роль в развитии инфекционных состояний, вызванных условно-патогенной микрофлорой, у пациентов онкологического профиля играют нарушение анатомических барьеров, а также осложнения химиотерапевтических методов лечения. Особое внимание необходимо уделять факторам риска, ассоциированным с установкой инвазивных устройств (центральные венозные катетеры, периферические венозные катетеры, порт-системы, нефростомы, трахеостомы, гастростомы и др.), которые нарушают естественные анатомические барьеры и являются входными воротами для микроорганизмов.

Профилактика ИСМП, в том числе за счет снижения распространенности в стационаре резистентных микроорганизмов, возможна при комплексном подходе к данной проблеме. Риск-ориентированные технологии, основанные на оценке и снижении риска ИСМП, внедрение внутренних локальных актов по микробиологическому мониторингу, стартовой эмпирической антибиотикотерапии и периоперационной антибиотикопрофилактике с учетом микробиологического пейзажа подразделений, являются залогом эффективной профилактики ИСМП и снижения распространения резистентности к антимикробным препаратам.

Список литературы / References

1. *Выделение групп риска инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи среди больных со злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапевтического и радиотерапевтического лечения в Алтайском крае / А.Н. Нешатаев, Н.В. Лукьяненко, А.Ф. Лазарев, Н.Я. Лукьяненко // Бюллетень медицинской науки. — 2017. — №4 (8) [Identification of risk groups of infections associated with the provision of medical care among patients with malignant neoplasms on the background of chemotherapeutic and radiotherapeutic treatment in the Altai Territory / A.N. Neshataev, N.V. Lukyanenko, A.F. Lazarev N.Ya., Lukyanenko // B'ulleten' medicinskoj nauki = Bulletin of Medical science. 2017. №4 (8). (In Russian)]*
2. *Гривцова Л.Ю. Возможности иммунокорректирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкологических больных / Л.Ю. Гривцова, В.Б. Ларионова, Н.А. Фалалева // Онкогематология. — 2021. — №16(4). — С. 23–30. [Grivtsova L.Yu. Immunocorrective treatment use in the prevention of hematological and infectious complications of chemotherapy in cancer patients / L.Yu. Grivtsova, V.B. Lariyono, N.A. Falaleeva // Onkogematologiya = Oncohematology. — 2021;16(4):23–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30. (In Russian)]*
3. *Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Современный взгляд на проблему (обзор литературы) / А.Д. Морозова, М.А. Беляк, Ю.А. Замана, С.В. Жуков // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2022. — №4.-С.107-116. [Infections associated with the provision of medical care. Modern view on the prob-*

lem (review) / A.M. Morozov, A.D. Morozova, M.A. Belyak, Yu.A. Zamana, S.V. Zhukov // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie = Journal of New Medical Technologies, 2022, no.4. Pp. 107-116. (In Russian)]

4. *Инфекционные осложнения, вызванные неспорообразующими анаэробными микроорганизмами, у онкологических больных. Актуальность проблемы* / И.В. Терещенко, З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Н.С. Багирова, В.Д. Винникова, В.А. Вершинская, Н.В. Дмитриева // Сибирский онкологический журнал. — 2020.- №19(4)- с.146-151. [*Infectious complications caused by non-sporeforming anaerobic bacteria in cancer patients. Relevance of the problem* / I.V. Tereshchenko, Z.V. Grigoryevskaya, I.N. Petukhova, N.S. Bagirova, V.D. Vinnikova, V.A. Vershinskaya, N.V. Dmitrieva // Sibirskiy onkologicheskij shurnal = Siberian Journal of Oncology. — 2020. — vol. 19(4)- pp.146-151. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-146-151. (In Russian)]

5. *Клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием хирургической и онкологической помощи* / Г.Г. Бадамшина, В.Б. Зиятдинов, Л.М. Фатхутдинова, Г.М. Трухина, Б.А. Бакиров, А.В. Тутельян, Г.Ш. Исаева // Креативная хирургия и онкология. — 2019.-№9(2). -с.151-156. [*Clinical and Epidemiological Characteristics of Infections Associated with Surgery and Treatment of Oncological Diseases* / G.G. Badamshina, V.B. Ziatdinov, L.M. Fatkhutdinova, G.M. Trukhina, B.A. Bakirov, A.V. Tutelian, G.S. Isaeva // Kreativnaja hirurgija i onkologija = Creative surgery and oncology. -2019 vol.9(2)- p.151-156. (In Russian)]

6. *Кобилев О.Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы)* / О. Р. Кобилев // Вестник науки и образования. — 2019. — № 17(71). — С. 68-72. [*Kobilov O.R. Substantiation and principles of correction of hematological toxicity of polychemotherapy of malignant tumors (review of literature)* / O.R. Kobilov // Vestnik nauki i obrazovaniya= Journal of science and education. -2019.-vol.17(71)-pp.68-72. DOI: 10.24411/2312-8089-2019-117. (In Russian)]

7. *Нейтропении: старая проблема — новое прочтение. Советы гематолога кардиологу* / В.В.Черепанова, З.Д. Михайлова, Ю.В. Михайлова, В.В. Синькова // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. — 2019. — №1(20)-с. 47-50. [*Neutropenia: this old problem is a new reading. Hematologist tips for the cardiologist* / V.V. Cherepanova, Z.D. Mikhailova, J.V. Mikhailova, V.V. Sinkova // Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training. -2019. — vol. 7 (1)- pp. 47–50. doi: 10.24411/2309-1908-2019-11006. (In Russian)]

8. *Тутельян А.В. От внутрибольничных инфекций до инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: научное развитие проблемы* / А.В. Тутельян, В.Г. Акимкин, Г.Г. Марьян // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — Т. 9, № 1. — С. 14-22. [*Tutelyan A.V. From hospital-acquired infections to healthcare-associated infections: scientific development of the problem* / A.V. Tutelyan, V.G. Akimkin, G.G. Marin // Epidemiologiã i infekcionnyebolezni. Aktual'nyevoprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items. -2019; 9(1):14–22. (In Russian)]

9. *Факторы риска развития инфекций в области хирургического вмешательства в детской хирургии* / А.А. Малашенко, Б.И. Асланов, А.С. Набиева, М.А. Эберт, Е.Н. Колосовская // Тихоокеанский медицинский журнал. —

2018. — № 3(73). — С. 61-63. [*Risk factors for surgical site infection in pediatric surgery* / A.A. Malashenko, B.I. Aslanov, A.S. Nabieva, M.A. Yebert, E.N. Kolosovskaya // Tikhookeanskiy medicinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal. -2018.- vol. 3- pp. 61–63. https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.61-63. (In Russian)]

10. *Факторы риска развития инфекционных осложнений после хирургического лечения спинальных метастазов у пациентов с раком молочных желез и почек* / О.А. Смекалёнков, Д.А. Пташников, Н.С. Заборовский, Д.А. Михайлов, С.В. Масевнин, А.А. Денисов // Травматология и ортопедия России. -2019.- №4(25)- с.126-133 [*Risk Factors for Infectious Complications after Surgical Treatment of Spinal Metastases in Patients with Breast and Kidney Cancer* / O.A. Smekalenkov, D.A. Ptashnikov, N.S. Zaborovskii, D.A. Mikhaylov, S.V. Masevnin, A.A. Denisov // Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia. -2019- vol.25(4)- pp. 126-133. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-126-133. (In Russian)]

11. *Badr M. Chemotherapy-induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences.* /Badr M., Hassan T., Sakr H., Karam N., Rahman D. A., Shahbah D., ZakariaM.,Fehr S.// MolClinOncol. -2016- vol.5(3)-pp. 300-306. doi:10.3892/mco.2016.957

12. *Chaftari A.M. Changing epidemiology of catheter-related bloodstream infections in cancer patients.* / Chaftari A.M, Hachem R., Jiang Y., Shah P., Hussain A., Hamal Z.A., Yousif A., Jordan M., Michael M., Raad I. // Infect Control HospEpidemiol. -2018.-vol. 39-pp. 727–729.

13. *Dickens E. Principles of cancer treatment by chemotherapy.* /Dickens E., Ahmed S. // Surgery. -2018.-vol.36: -pp. 134–138. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.12.002.

14. *Duszynska W. Device associated -health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University Hospital in Poland (2015–2017).* / Duszynska W., Rosenthal V.D., Szczesny A., Zajackowska K., Fulek M., Tomaszewski J.// BMC Infect Dis -2020.- vol.20- pp. 1–10. doi:10.1186/s12879-020-05482-w.

15. *Escrihuela-Vidal F. Update on the management of febrile neutropenia in hematologicpatients.* / Escrihuela-Vidal F., Laporte J., Albasanz-Puig A., Gudiol C. // Rev EspQuimioter. -2019.- vol. 32- pp. 55–58.

16. *Fang S. Comparison of three types of central venous catheters in patients with malignant tumor receiving chemotherapy.* /Fang S, Yang J, Song L, Jiang Y, Liu Y// Patient Prefer Adherence -2017.- vol. 11-pp. 1197–1204.

17. *Galloway-Peña J. Impact of the Microbiota on Bacterial Infections during Cancer Treatment.* /Galloway-Peña J., Brumlow C., Shelburne S.// Trends Microbiol. -2017;- vol.25(12)-pp. 992-1004. doi: 10.1016/j.tim.2017.06.006.

18. *Go S.E. Catheter-related Trichosporonasahii bloodstream infection in a neutropenic patient with myelodysplastic syndrome.* / Go S.E., Lee K.J., Kim Y., Choi J.K, Kim Y.J., Lee D.G.// Infect Chemother. -2018.- vol. 50-pp. 138–143.

19. *Gudiol C. Bloodstream infections in patients with solid tumors.* / Gudiol C., Aguado J.M., Carratalà J.// Virulence. -2016.- vol. 7-pp. 298–308.

20. *Higdon M.L. Oncologic emergences: recognition and initial management.* / Higdon M.L., Atkinson C.J., Lawrence K.V. // American family physician.-2018.- vol. 97-pp. 741–748.

21. *Islas-Muñoz B. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality.* / Islas-Muñoz B., Volkow-Fernández P., Ibanes-Gutiérrez C., Villamar-Ramírez A., Vilar-Compte D., Cornejo-Juárez P.// Int J

Infect Dis. — 2018. — vol. 71 — pp. 59–64. doi:10.1016/j.ijid.2018.03.022

22. *Jindal V.* Cancer treatment during COVID-19 pandemic. / Jindal V., Sahu K.K., Gaikazian S., Siddiqui A.D., Jaiyesimi I. // *Med Oncol.* -2020.-vol. 37-pp. 1–3.

23. *Jung S.M.* Cancer patients with neutropenic septic shock: etiology and antimicrobial resistance. / Jung S.M., Kim Y.J., Ryoo S.M., Sohn C.H., Seo D.W., Lim K.S., Kim W.Y. // *Korean J Intern Med.* — 2020.- vol. 35-pp. 979–987.

24. *Kohlmann R., Gatermann S.G.* Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data — the influence of different parameters in a routine clinical microbiology laboratory. *PLoS One.* 2016;11(1): e0147965. DOI: 10.1371/journal.pone.0147965

25. *Lee J.H.* Increase in antibiotic-resistant Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children. / Lee J.H., Kim S.K., Kim S.K., Han S.B., Lee J.W., Lee D.G., Chung N.G., Cho B., Jeong D.C., Kang J.H., Kim H.K. // *Infect Chemother.* -2016.-vol. 48, pp. 181–189.

26. *Marchetti O.* Infections in the cancer patient. In: Cohen J., Powderly W.G., Opal S.M, editors. / Marchetti O., Tissot F., Calandra T. // *Infectious diseases.* — 2017.- vol.1. pp. 723–738. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6285-8.00079-4>.

27. *Mulemba T.* Improving peripheral intravenous catheter care for children with cancer receiving chemotherapy in Malawi. / Mulemba T., Bank R., Sabantini M., Chopi V., Chirwa G., Mumba S., Chasela M., Lemon S., Hockenberry M. // *J PediatrNurs.* -2021.- vol. 56- pp.13–17.

28. *Pouncey A.L.* Gut microbiota, chemotherapy and the host: the influence of the gut microbiota on cancer treatment. / Pouncey A.L., Scott A.J., Alexander J.L., Marchesi J., Kinross J. // *Ecancermedicalsecience.* -2018.- vol.12-pp.1–9.

29. *Rogado J.* COVID-19 and lung cancer: a greater fatality rate? / Rogado J., Pangua C., Serrano-Montero G., Obispo B., Marino A.M., Pérez-Pérez M., López-Alfonso A., Gullón P., Lara M.A. // *Lung Cancer.* -2020.- vol.146-pp. 19–22.

30. *Rolston KV.* Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. / Rolston KV // *Infect Dis Ther.* -2017.- vol. 6(1) -pp. 69-83. doi:10.1007/s40121-017-0146-1

31. *Ruhnke M.* Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). / Ruhnke M., Behre G., Buchheidt D., Christopheit M. et al. // *Mycoses* -2018.- vol. 61,11- pp. 796-813. doi:10.1111/myc.12838

32. *Secombe K.R.* The bidirectional interaction of the gut microbiome and the innate immune system: implications for chemotherapy- induced gastrointestinal toxicity. *Int J Cancer / Secombe K.R., Collier J.K., Gibson R.J., Wardill H.R., Bowen J.M.* // -2019.- vol. 144-pp. 2365–2376.

33. *Singh, G.K.* Spectrum of fungal infection in head and neck cancer patients on chemoradiotherapy. / Singh, G. K., Capoor, M. R., Nair, D., Bhowmik, K. T. // *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* -2017.-vol. 29(1)- pp. 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2017.01.006>

34. *Wong J.L.* Bacterial pneumonia in patients with cancer: novel risk factors and management. / Wong J.L., Evans S.E. // *Clin Chest Med.* -2017.-vol. 38- pp. 263–277.

35. *Zimmer A.J.* Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. / Zimmer A.J., Freifeld A.G. // *J OncolPract.* -2019.- vol.15- pp. 19– 24.

Контакты: *Игнатова Олеся Константиновна.* Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, дом 41. E-mail: olesya.ignatova2012@yandex.ru, +7(965)028-09-91.

Сведения об авторах:

Игнатова Олеся Константиновна — врач-эпидемиолог, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6826-8922>.

Антонова Екатерина Александровна — студент. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4988-2027>.

Асланов Батырбек Исметович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и исследований бактериофагов, профессор. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>, SPIN-код: 3787-6898.

Пропастина Валерия Юрьевна — студент. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4875-9123>.

Материал поступил в редакцию 26.04.2023

Игнатова О.К., Антонова Е.А., Асланов Б.И., Пропастина В.Ю. Эпидемиологические особенности инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, у пациентов онкологического профиля // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 61–67. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_61

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF INFECTIONS CAUSED BY POLYRESISTANT MICROORGANISMS IN CANCER PATIENTS (REVIEW)

O.K. Ignatova^{1,2}, E.A. Antonova², B.I. Aslanov², V.Yu. Propastina³

¹*N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Russia, 197758, Saint-Petersburg, Leningradskaya street, 68*

²*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya street, 41*

³*Kuban State Medical University. Russia, 350083, Krasnodar, Mitrofan Sedin street, 4*

Abstract

Introduction. In modern medicine, one of the important and unresolved problems is healthcare-associated infections causing significant economic damage to the healthcare system and burden patients' condition, reducing the effectiveness of treatment and increasing hospitalization periods. Cancer patients are at risk for healthcare-associated infections due to immunocompromised status combined with constant invasive diagnostic and therapeutic procedures, as well as prolonged hospitalization periods, creating a favorable environment for infection acquisition.

The aim of the study was to analyze the current state of the problem of the spread of healthcare-associated infections in inpatient units of oncological hospitals and to study relevant measures for implementing infection prevention and control.

Materials and methods. During the study, scientific papers of domestic and foreign authors containing information on healthcare-associated infections and measures to ensure epidemiological safety of medical activity in oncological hospitals were analyzed.

Results. Cancer patients who receive high-tech medical care are at risk of developing healthcare-associated infections. The main factors predisposing to infections development are neutropenia and impairment of cellular and humoral immunity due to the use of chemotherapeutic and hormonal drugs, anatomical barriers disruptions (surgical interventions, implanted devices, etc.), and obstruction caused by tumor processes.

Conclusion. Considering the high susceptibility of cancer patients to healthcare-associated infections, a multidisciplinary approach is necessary for prevention and treatment of these conditions. Proper organization of infection control is also necessary as it could prevent the majority of cases of healthcare-associated infections.

Keywords: healthcare-associated infections, oncology, cancer, hospital flora, multidrug-resistant strains.

Contacts: Ignatova Olesya, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41. E-mail: olesya.ignatova2012@yandex.ru, +7(965)028-09-91.

Information about authors:

Olesya Ignatova — epidemiologist, postgraduate student of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6826-8922>.

Batyrbek Aslanov — MD, PhD, D.Sc. Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-8096>, SPIN-code: 3787-6898.

Ekaterina Antonova — student. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4988-2027>.

Valeria Propastina — student. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4875-9123>.

Accepted 26.04.2023

Ignatova O.K., Antonova E.A., Aslanov B.I., Propastina V.Yu. Epidemiological features of infections caused by polyresistant microorganisms in cancer patients (review) // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 61–67 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_61.eng

МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПИТАЮЩИХСЯ ЧЕРЕЗ ГАСТРОСТОМУ

Ю.В. Кузнецова¹, А.Н. Завьялова¹, О.В. Лисовский¹, Л.А. Давлетова¹,
М.М. Аль-Харес¹, М.В. Гавшук¹, В.В. Дудурич², А.А. Пак³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет». Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д.2

²ООО «Сербалаб». Россия, 199106, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д.90, корп.2, литер 3

³Санкт-Петербургское государственное бюджетное стационарное учреждение социального обслуживания «Дом-интернат для детей с отклонениями в умственном развитии №4». Россия, 196620, Санкт-Петербург, г. Павловск, ул. Елизаветинская, д.9-15, лит. А, Б, В, Д

Реферат

Введение: В настоящее время число пациентов с неврологическими заболеваниями велико. Среди многочисленных проявлений у таких больных имеет место дисфагия, требующая постановки гастростомы на длительный период времени. В литературе недостаточно данных о микробном разнообразии ротовой полости детей с гастростомами.

Целью работы являлась идентификация таксономических групп микробиома ротовой полости у детей, питающихся через гастростому, определение зависимости микробиома ротовой полости от времени стояния гастростомической трубки.

Материалы и методы: Изучен микробиом ротовой полости 21 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет с неврологическими нарушениями, сопровождавшимися дисфагией. Участники разделены на 2 группы в зависимости от длительности стояния гастростомы: 1 группа — до года, 2 группа — больше года. Для сравнения изучался микробиом ротовой полости 12 детей от 1 до 17 лет без неврологических нарушений, питающихся через рот. Для изучения микробиома ротовой полости осуществлялся сбор жидкости из ротовой полости с последующим метагеномным секвенированием 16S рРНК. Для статистической обработки использован непараметрический анализ и медианное значение.

Результаты: Выявлено, что изменения микробиома ротовой полости происходят в ранние сроки после прекращения питания через рот и носят стойкий характер. Значительно меняется соотношение фил *Firmicutes* и *Proteobacteria*: доля *Firmicutes* снижается, а *Proteobacteria* растет. Число представителей фил *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* достоверно снижается ($p < 0,05$) после прекращения питания детей через рот. Изменения, имеющие достоверные отличия ($p < 0,05$), выявлены в увеличении числа микроорганизмов класса *Gammaproteobacteria*, и снижении представителей классов *Coriobacteriia*, *Negativicutes*, *Campylobacteria* и *Fusobacteriia* после установки гастростомы.

Выводы: Микробное биоразнообразие ротовой полости у детей, питающихся через гастростому, достоверно меньше ($p < 0,05$), чем у детей, питающихся через рот.

Ключевые слова: микробиом, 16SrRNA, ротовая полость, гастростома, метагеномное секвенирование, дисфагия.

Введение

В последние десятилетия появляется все больше исследований, подтверждающих зависимость микробного разнообразия человека от возраста, диеты, местности проживания, наследственности, доказана связь с иммунной системой [2, 22], метаболизмом [2, 6, 8, 19], центральной нервной системой и циркадными ритмами человека [5]. Согласно многочисленным исследованиям, включенным в базу данных микробиома ротовой полости человека (HOMD, www.homd.org) насчитывается более 700 таксонов в 16 филах, а именно *Absconditabacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chlorobi*, *Chloroflexi*, *Сyanobacteria*, *Euryarchaeota*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Gracilibacteria*, *Proteobacteria*, *Saccharibacteria*, *Spirochaetes*, *Synergistetes*, *WPS-2* [18, 23].

Известно, что формирование микробиома человека начинается с раннего возраста [7, 14]. Однако при появлении заболеваний, нарушающих нормальную жизнедеятельность организма, происходит изменение микробного разнообразия слизистых оболочек и кожных покровов организма [4, 20].

В настоящее время число пациентов с неврологической патологией достаточно велико. Среди многочисленных проявлений у таких больных имеет место нарушение глотания, требующее установки гастростомы

на длительный период времени. Гигиена полости рта данной группы пациентов хуже, чем у здоровых людей, что может приводить к воспалительным процессам, высоким показателям зубного налета [1, 19].

В литературе недостаточно данных о микробном разнообразии ротовой полости этой группы пациентов, его зависимости от длительности стояния гастростомической трубки, возможном влиянии на органы и системы [14, 18]. Известно, что микробиом ротовой полости у людей с неврологическими и гастроэнтерологическими нарушениями зависит от своевременного ухода и гигиенических процедур, количества и качества потребляемой пищи перорально [19, 21], весовыми прибавками [10], количества слюноотделения, лекарственной терапии [10].

По данным литературы наиболее часто встречающимися бактериями ротовой полости у лиц с неврологическими нарушениями, дисфагией и установленной гастростомой являются *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas* и *Streptococcus pneumoniae*, *Fusobacterium*, *E. Coli*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Capnocytophaga*, *Propionibacterium*, *Actinobacillus*, *Actinomyces comitans*, *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*, *Campylobacter rectus*, дрожжи [18].

Целью исследования являлась идентификация таксономических групп микробиома ротовой поло-

сти у детей, питающихся через гастростому, определение зависимости микробиома ротовой полости от времени стояния гастростомической трубки.

Материалы и методы

В исследовании изучен микробиом ротовой полости 21 ребенка, из них 38% мальчиков ($n=8$) и 62% девочек ($n=13$), в возрасте от 1 года до 17 лет, имеющие неврологические нарушения, сопровождавшиеся дисфагией. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP, добровольное информированное согласие подписано родителями или законными представителями несовершеннолетних. Протокол исследования рассмотрен этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 26.04.2021г, протокол № 04/07. Все дети на момент исследования находились в хосписе и ежедневно получали соответствующий уход за ротовой полостью и гигиенические процедуры. Участники разделены на 2 группы в зависимости от длительности стояния гастростомической трубки: 1 группа — до года, 2 группа — больше года.

Для сравнения изучался микробиом ротовой полости детей без неврологических нарушений, питающихся через рот. В данной контрольной группе было 12 пациентов, из которых 6 мальчиков и 6 девочек в возрасте от 2 до 16 лет.

Для изучения микробиома ротовой полости осуществлялся сбор жидкости из ротовой полости шприцом из ротовой полости испытуемого объемом 0.5 мл в стерильные пробирки с транспортной средой «Транспортная среда с муколитиком» (ЦНИИ эпидемиологии ЦНИИ, Россия) и хранили в среде при + 4 °C до экстракции ДНК. Тотальную ДНК экстрагировали из образцов с помощью набора «RhiboPrep» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Библиотеки ДНК 16S получали в соответствии с протоколом Illumina «Подготовка библиотеки для метагеномногосеквенирования 16S» (деталь № 15044223 Rev. B). В ходе исследования использовано 5 нг тотальной ДНК для амплификации целевого фрагмента гена 16S рРНК с применением рекомендо-

ванных праймеров для областей V3 и V4. Далее проведено 25 циклов ПЦР с использованием КАРА HiFi HotStart ReadyMix (2X) (RocheDiagnostics, Швейцария). После очистки продуктов ПЦР с помощью гранул SPRI проиндексировано 5 нг полученных ампликонов с помощью КАРА HiFi HotStart Ready Mix (2X) (RocheDiagnostics, Швейцария) и Nextera XT Index Kit (Illumina, США). Затем выполнено 8 циклов индексной ПЦР по протоколу Illumina. (Библиотеки секвенировали в системе Illumina MiSeq System).

Анализ данных секвенирования проводился с использованием настраиваемого биоинформатического конвейера, реализованного в R v.3.6¹ и языках программирования Python. На первом этапе конвейера последовательности праймеров были обрезаны от начала считывания парных концов, при этом пары считывания, не содержащие последовательности праймеров, были отброшены. Далее 25 пар оснований вырезаны в конце каждого считывания как низкокачественные базы и обработали полученные данные с помощью рабочего процесса DADA2 для точной идентификации вариантов последовательности [12, 17]. После вывода точных вариантов последовательности прямые и обратные чтения были объединены путем конкатенации, и полученные последовательности были использованы для наивной байесовской таксономической классификации [9] с использованием базы данных SILVA v132 в качестве ссылки [24]. Присвоение видов было выполнено с использованием алгоритма точного сопоставления в DADA2 с использованием последовательностей SILVA v132, предварительно обработанных соответствующим образом с использованием пользовательских сценариев. Таким образом, были выделены филы, классы, роды и виды, в том числе патогенные в процентном соотношении.

Путем оценки нормальности распределения исследуемых величин при помощи критерия Шапиро-Уилка было установлено существенное отклонение от нормального распределения. Вследствие чего был использован непараметрический анализ и медианное значение.

Результаты

В ходе исследования выделены следующие таксономические уровни: филы, классы, роды, патогенные роды, виды, патогенные виды (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика таксономических уровней в группах 1, 2

Table 1. Comparative characteristics of taxonomic levels in groups 1, 2

Таксономический уровень / Taxonomic rank	1 группа / Group 1	2 группа / Group 2
Филы (медиана) / Phylum (Median)	9	10
Филы (максимум) / Phylum (Max)	15	14
Неклассифицируемые филы / Unclassified Phylum	0,1%	0,08%
Классы (медиана) / Class (Median)	13	14
Классы (максимум) / Class (Max)	22	24

¹R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. — 2014. [https://www.scirp.org/\(S\(i43dyn45teexjx455qlt3d2q\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1622068](https://www.scirp.org/(S(i43dyn45teexjx455qlt3d2q))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1622068)

Неклассифицируемые классы / Unclassified Class	0,1%	0,2%
Роды (медиана) / Genus (Me)	71,0	69,5
Роды (максимум) / Genus (Max)	170,0	177,0
Неклассифицируемые роды / Unclassified Genus	3,7%	8%
Патогенные роды (медиана) / Pathogenic genus (Me)	66	68
Неклассифицируемые патогенные роды / Unclassified pathogenic genus	5,2%	9,6%
Патогенные роды / Pathogenic genus	63	52
Виды (медиана) / Species (Median)	53	59,5
Виды (максимум) / Species (Max)	184	218
Неклассифицируемые виды / Unclassified species	26,2%	36,8%
Патогенные виды (медиана) / Species (Median)	48	59,5
Патогенные виды (максимум) / Pathogenic species (Max)	142	215
Неклассифицируемые патогенные виды / Unclassified pathogenic species	30%	48%
Индекс биоразнообразия (медиана) / Biodiversity Index (median)	2,14	2,28

У детей, питавшихся через гастростому менее 1 года (1 группа) в ротовой полости обнаружено от 8 до 11 фил, медиана составляла 9 (рисунок 1). У детей, питавшихся через гастростому более года (2 группа), было также от 8 до 11 фил, медиана — 10. Основные филы были представлены *Bacteroidota*

26,2 и 37,8%, *Firmicutes* 37,7 и 15,8%, *Proteobacteria* 20,9% и 21,5%, *Fusobacteriota* 12,7% и 11,2%, *Patascibacteria* 2,7% и 2,4%, неклассифицированные роды 0,1 и 0,08% соответственно. Статистически достоверных различий между двумя группами не выявлено.

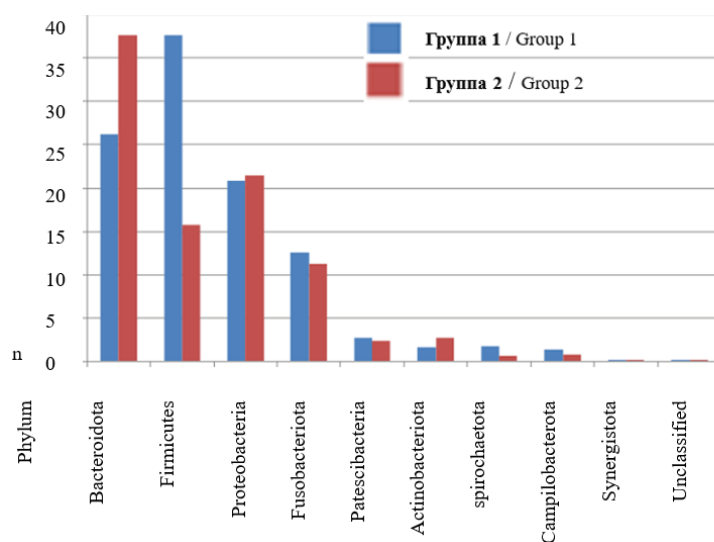


Рисунок 1. Распределение микроорганизмов ротовой полости по филам в 1 и 2 группах

Figure 1. Distribution of oral microorganisms by phylum in groups 1 and 2

Всего в обеих группах выделено 27 классов. Число классов в 1 группе составляло от 11 до 17, во 2 группе — от 10 до 21, медиана в 1 группе — 13, во 2 группе — 14, достоверные различия отсутствуют. Наибольшее число микроорганизмов в 1 и 2 группах

представлены классами *Bacteroidia* 26,2% и 37,8%, *Gammaproteobacteria* 20,8% и 23,5%, *Bacilli* 15,7% и 11,7%, *Fusobacteriia* 12,7% и 9,5%, *Clostridia* 5,1% и 2,4%, неклассифицированные 0,1 и 0,2% соответственно (рисунок 2).

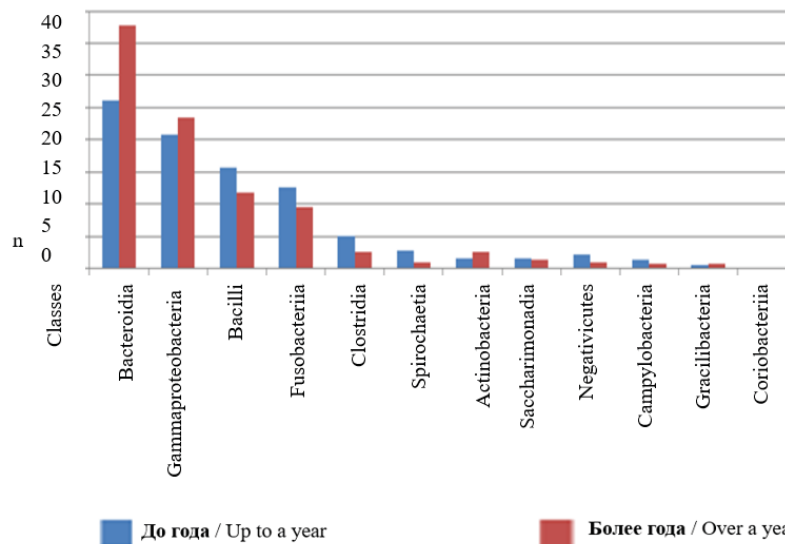


Рисунок 2. Распределение микроорганизмов ротовой полости по классам в 1 и 2 группах

Figure 2. Distribution of oral microorganisms by classes in groups 1 and 2

В обеих группах суммарно обнаружено 186 родов. В 1-ой группе было от 47 до 89 рода, медиана составила 71. Во 2-ой группе выделено от 43 до 90 родов, медиана — 69,5. Наиболее часто бактерии были представлены родами *Streptococcus* 13,6% и 8,6%, *Fusobacterium* 8,6% и 7,4%, *Prevotella* 4,1% и 11,0%, *Alloprevotella* 7,3% и 7,7%, *Gemella* 4,7% и 1,8%, *Porphyromonas* 4,2% и 6,1% соответственно.

Среди стрептококков было идентифицировано не менее 27 видов, в большинстве своем представленные «оральными стрептококками» *Streptococcus anginosus/australis/cristatus/infantis/mitis/oralis/peroris/phage/pneumoniae/pseudopneumoniae/pyogenes/sanguinis/timonensis*. Из рода *Fusobacterium* идентифицировано не менее 10 видов, среди которых *Fusobacterium nucleatum/periodonticum/canifelinum/hwasookii*. Род *Prevotella* был представлен 19 видами, наиболее часто встречающимися из которых были *Prevotella melaninogenica/nanceiensis/intermedia*. Недавно выделен очень близкий к *Prevotella* род *Alloprevotella*, который был представлен видами *Alloprevotella brava/tannerae* [15, 16]. *Gemella haemolysans/sanguinis/taiwanensis/morbillorum* были основными бакте-

риями рода *Gemella*. Род *Porphyromonas* в основном представляли *Porphyromonas gingivalis/endodontalis/catoniae*.

По результатам сравнения классов 1 и 2 группы с помощью критерия Манна-Уитни в программе Wolfram Mathematica 2016² полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных отличий ($p > 0.05$). Учитывая данный факт, было принято решение объединить результаты 1 и 2 групп и сравнить микробиом ротовой полости детей, питающихся через гастростому (группы 1 и 2) с группой контроля (дети, питающиеся через рот).

Наблюдается широкое распределение фил *Bacteroidota*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* у пациентов с гастростомой, по сравнению с контролем, с преобладанием медианы у *Firmicutes* в группе контроля ($p \leq 0.05$), *Proteobacteria* ($p = 0.06$) в группе с гастростомой (рисунок 3). Такие филы, как *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* с широким разбросом показателей достоверно преобладали ($p \leq 0,05$) в группе контроля (рисунок 4). Распределение фил *Patescibacteria*, *Actinobacteriota* у группы контроля и группах с гастростомой были примерно одинаковы ($p > 0,05$).

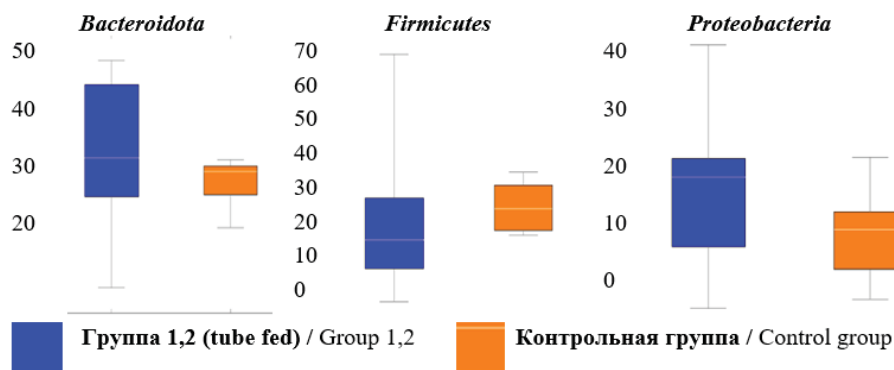


Рисунок 3. Распределение фил *Bacteroidota*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* в группах с гастростомой и группе контроля

Figure 3. Distribution of phyla *Bacteroidota*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* in groups with gastrostomy and control group

²<https://www.wolfram.com/mathematica/online/>

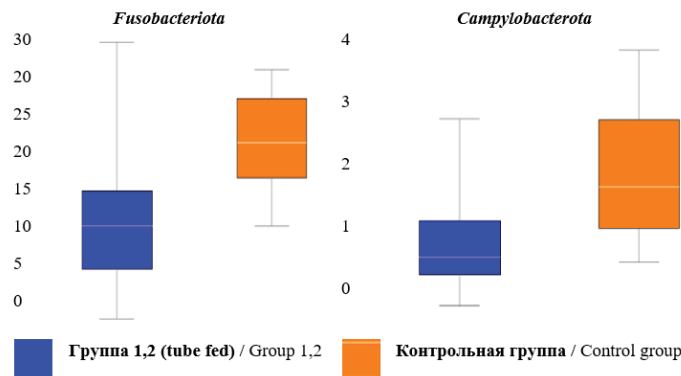


Рисунок 4. Распределение фил *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* в группах с гастростомой и группе контроля
 Figure 4. Distribution of phyla *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* in groups with gastrostomy and control group

Отмечается широкое распределение показателей классов *Bacteroidia* и *Bacilli*, у пациентов с гастростомой, по сравнению с контролем, однако медиана приблизительно одинакова ($p > 0,05$) (рисунок 5). При этом доля представителей класса *Gammaproteobacteria* в достоверно выше в ротовой полости детей с гастростомами ($p \leq 0,05$). Распределение классов *Clostridia*,

Actinobacteria и *Saccharimonadia* у группы контроля и группы с гастростомой было примерно одинаковым ($p > 0,05$). Микроорганизмы класса *Coriobacteriia*, *Negativicutes*, *Campylobacteria*, *Fusobacteriia* с широким разбросом показателей достоверно преобладали в ротовой полости детей, питающихся через рот ($p \leq 0,05$) (рисунки 6, 7).

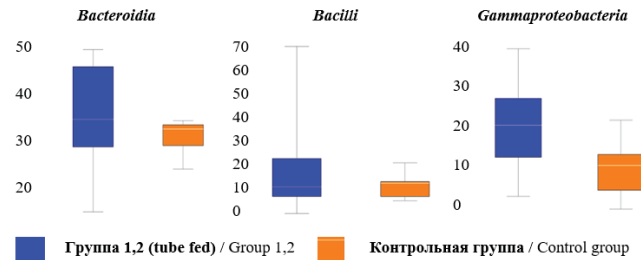


Рисунок 5. Распределение классов *Bacteroidia*, *Bacilli*, *Gammaproteobacteria* в группах с гастростомой и группе контроля
 Figure 5. Class distribution of *Bacteroidia*, *Bacilli*, *Gammaproteobacteria* in groups with gastrostomy and control group

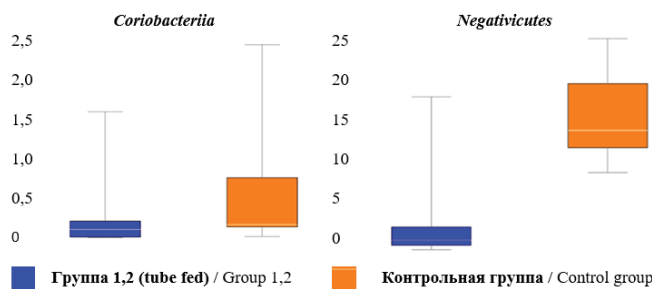


Рисунок 6. Распределение классов *Coriobacteriia*, *Negativicutes* в группах с гастростомой и группе контроля
 Figure 6. Class distribution of *Coriobacteriia*, *Negativicutes* in groups with gastrostomy and control group

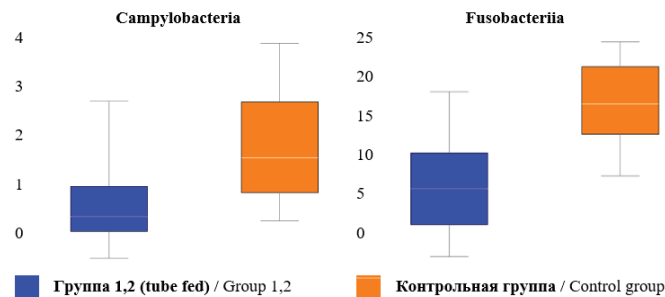


Рисунок 7. Распределение классов *Campylobacteria*, *Fusobacteriia* в группах с гастростомой и группе контроля
 Figure 7. Class distribution of *Campylobacteria*, *Fusobacteriia* in groups with gastrostomy and control group

В контрольной группе у детей, получающих питание через рот, всего идентифицировано 228 родов. При этом доминирующими родами были: *Prevotella* (16,8), *Leptotrichia* (9,2), *Veillonella* (8,8), *Fusobacterium* (6,8), *Streptococcus* (6,5) (табл.2). У детей, питающихся через гастростому, идентифицировано 277 родов. Основными микроорганизмами ротовой полости у детей с гастростомами были *Streptococcus* (9,4), *Prevotella* (8,8), *Fusobacterium* (7,8), *Alloprevotella* (7,5), *Neisseria* (6,1). У детей с гастростомами доля микроорганизмов рода *Streptococcus* была достоверно выше, данные бактерии занимали 1 место в микробиоме ротовой полости по численности.

Представители рода *Prevotella* занимали 2 место, однако численность их была в 2 раза меньше, чем у детей без гастростом. На 3 месте в микробиоме детей с гастростомами располагался род *Fusobacteria*, численность данных микроорганизмов не имела значимых отличий в обеих группах, так же как не имела отличий численность родов *Alloprevotella* и *Neisseria*. Обращает на себя внимание, что численность родов *Leptotrichia* и *Veillonella* значительно снижена в микробиоме детей, не питающихся через рот, доля представителей рода *Porphyromonas* в их микробиоме, напротив, увеличена. Для оценки биоразнообразия микробиома использовался индекс Шеннона [17], который составил 2,17 у детей с гастростомами и 3,78 в группе контроля ($p < 0,01$).

Таблица 2. Медианные значения родов в группе контроля и 1, 2 группах

Table 2. Median genus values in the control group and groups 1, 2

Род / Genus	Контрольная группа / Control Group	1, 2 группы / group 1,2	Род / Genus	Контрольная группа / Control Group	1, 2 группы / Group 1,2
Prevotella*	16,8	8,8	Campylobacter*	1,6	0,8
Leptotrichia*	9,2	1,2	Rothia*	1,5	0,4
Veillonella*	8,8	0,2	Granulicatella*	1,1	0,5
Fusobacteria	6,8	7,8	Actinomyces	1	1,1
Streptococcus*	6,5	9,4	Oribacterium*	1	0,1
Alloprevotella	5,1	7,5	Capnocytophaga*	0,6	2,5
Neisseria	3,9	6,1	Catonella	0,4	0,3
Porphyromonas*	3,1	5,1	Aggregatibacter*	0,2	2,7
Haemophilus	3	1,1	Treponema*	0,01	1
Gemella	2,1	2,6			

Примечание: * $p < 0,05$
Note: * $p < 0,05$

Обсуждение и выводы

Микробиом ротовой полости у детей, питающихся через гастростому менее 1 года и более 1 года, не имеет достоверных отличий, однако имеются достоверные отличия с микробиомом детей, осуществляющих питание через рот. Следовательно, изменения микробиома происходят в ранние сроки после прекращения питания через рот и носят стойкий характер. Выявлены изменения, характеризующие состояние микробиома после постановки гастростомы: доля микроорганизмов фил *Firmicutes* снижается, за счет увеличения филы *Proteobacteria*. Число представителей фил *Fusobacteriota*, *Campylobacterota* достоверно снижается после прекращения питания детей через рот. Изменения, имеющие достоверные отличия, выявлены в появлении большого числа микроорганизмов класса *Gammaproteobacteria*, и снижении представителей классов *Coriobacteriia*, *Negativicutes*, *Campylobacteriia* и *Fusobacteriia* после установки гастростомы.

Биоразнообразие микробиома ротовой полости значимо снижается в ранние сроки после прекращения питания через рот. В полости рта здоровых людей число бактерий рода *Veillonella* должно быть примерно равно числу бактерий рода *Streptococcus*. У детей, не получающих питание через рот, выявлено значительное снижение в слюне вейлонелл. Считается, что за счет катаболизма образованной стрептококками молочной кислоты вейлонеллы могут оказывать противокариозное действие [13]. Этот факт

подтверждается частым развитием кариеса у детей с гастростомами на фоне отсутствия введения питательных веществ через рот.

Выявлено увеличение бактерий рода *Porphyromonas* в 2 раза в группе детей с гастростомами. Известно, что количество их увеличивается при различных гнойно-воспалительных процессах ротовой полости [15, 16].

Число бактерий рода *Leptotrichia* значительно снижено у детей с гастростомами. Вероятно, это связано с отсутствием глюкозы в ротовой полости этих детей, поскольку лептотрихии ферментируют глюкозу с образованием большого количества молочной кислоты, что приводит к понижению уровня pH до 4,5 [13].

Требуется дальнейшее изучение корреляции выявленных изменений микробиома с наличием стоматологических заболеваний у детей, не получающих питание через рот.

Работа выполнена при поддержке гранта ректора ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ д.м.н., профессора Дмитрия Олеговича Иванова.

Список литературы / References

1. Иммунологические особенности ротовой жидкости у детей с хроническим гастродуоденитом / В.П. Новикова, Д.А. Кузьмина, А.П. Листопадова, О.П. Гурина // В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной

патологии у детей. Под общей редакцией проф. С.В.Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. — 2022. С.107-109. [*Immunological features of the oral fluid in children with chronic gastroduodenitis* / V.P. Novikova, D.A. Kuzmina, A.P. Listopadova, O.P. Gurina // V sbornike: Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej. Pod obshchej redakciej prof. S.V.Bel'mera i prof. L.I.Ilyenko = In the collection: Actual problems of abdominal pathology in children. Under the general editorship of prof. S.V. Belmer and prof. L.I. Ilyenko. 2022, pp. 107-109. (In Russian)]

2. *Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы* / З.В. Нестеренко, А.И. Хавкин, В.П. Новикова, А.П. Листопада // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. — 2022. — Т.199, №3. — С.125–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133 [*Intestinal microbiota and cardiovascular diseases.* / Z.V. Nesterenko, A.I. Khavkin, V.P. Novikova, A.P. Listopadova // Eksperimental'naya klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022;199(3): 125–133. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-125-133. (In Russian)]

3. *Кишечная микробиота. Основные функции и роль в процессе формирования иммунитета у ребенка* / Т.В. Косенкова, В.П. Новикова, Е.А. Бойцова // В книге: Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. — Москва, — 2022. — С.27-90. [*Intestinal microbiota. The main functions and role in the process of formation of immunity in a child* / T.V. Kosenkova, V.P. Novikova, E.A. Boycova // V knige: Problemy pishchevoj allergii u detej: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskie varianty, podhody k lecheniyu, dietoterapiya. -Moskva, 2022: 27-90. (In Russian)]

4. *Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции* / Ю.С. Карпеева, В.П. Новикова, А.И. Хавкин, Т.А. Ковтун, Д.В. Макаркин, О.Б. Федотова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — Т.65, №5. — С.116-125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116. [*Microbiota and human diseases: dietary correction* / Yu.S. Karpeeva, V.P. Novikova, A.I. Khavkin, T.A. Kovtun, D.V. Makarkin, O.B. Fedotova // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020; 65(5):116-125. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125>. (In Russian)]

5. *Микробиота тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра* / В.П. Новикова, А.Е. Яковенко, П.В. Воронцов, К.А. Кликунова, А.Г. Платонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — Т.2. — С.5-11. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-5-11>. [*Small intestine microbiota in children with autism spectrum disorders.* / V.P. Novikova, A.E. Yakovenko, P.V. Vorontsov, K.A. Klikunova, A.G. Platonova // Eksperimental'naya klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022; (2):5-11. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-5-11>. (In Russian)]

6. *Новикова В.П. Дефицит цинка и микробиота кишечника* / В.П. Новикова, А.И. Хавкин // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — Т.16, №3. — С.92–98. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-92-98. [*Novikova V.P., Zinc deficiency and intestinal microbiota* / V.P. Novikova, / A.I. Khavkin // Vopr. prakt. peditr. = Clinical Practice in Pediatrics. 2021; 16(3): 92–98. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-92-98. (In Russian)]

7. *Особенности видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты и профиль микробного метаболизма у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным путем* / Е.М. Булатова, А.М. Шабалов, Н.М. Богданова, А.И. Шилов, Э.Г. Оганесян, Н.С. Курицина // Педиатр. — 2018. — Т.9, №1. — С.11-16. doi: 10.17816/PED9111-16. [*Features of species composition of intestinal bifidobacterium and microbial metabolism profile in children of the first half of life depending on the way of delivery* / E.M. Bulatova, A.M. Shabalov, N.M. Bogdanova, A.I. Shilov, E.G. Oganesiyan, N.S. Kuritsyna // Peditr = Pediatrician (St. Petersburg). — 2018. — Vol. 9. — N. 1. — P. 11-16. doi: 10.17816/PED9111-16. (In Russian)]

8. *Хавкин А.И., Питание как способ контроля хронического воспаления низкой интенсивности через коррекцию кишечной микробиоты* / А.И. Хавкин, В.П. Новикова, Н.В. Евдокимова // Вопросы детской диетологии. — 2022. — Т.20, №1. — С.32-41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41. [*Khavkin A.I., Dietary control of low-grade chronic inflammation by correcting gut microbiota* / A.I. Khavkin, V.P. Novikova, N.V. Evdokimova // Vopr. det. dietol. = Pediatric Nutrition. 2022; 20(1): 32–41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-32-41. (In Russian)]

9. *Agnihotry S. Construction & assessment of a unified curated reference database for improving the taxonomic classification of bacteria using 16S rRNA sequence data.* / S Agnihotry, AN Sarangi, R Aggarwal. // Indian J Med Res. — 2020. — Vol.151, №1. — P.93-103. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_220_18.

10. *Colonization resistance is dispensable for segregation of oral and gut microbiota.* / Rashidi A, Koyama M, Dey N, McLean JS, Hill GR. // BMC Med Genomics. — 2023. — Vol.16, №1. — P.:31. doi: 10.1186/s12920-023-01449-3.

11. *Craig, S.J.C., Child Weight Gain Trajectories Linked To Oral Microbiota Composition.* / S.J.C. Craig, D. Blankenberg., A.C.L. Parodi // Scientific Reports. — 2018. — Vol.8. — P.14030, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31866-9>. Table 2. Median genus values in the control group and groups 1, 2

12. *DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data.* / BJ Callahan, PJ McMurdie, MJ Rosen, AW Han, AJ Johnson, SP Holmes. // Nature Methods. — 2016. — Vol.13, №7. — P.581–583. doi:10.1038/nmeth.3869

13. *Diversity and homogeneity of oral microbiota in healthy Korean pre-school children using pyrosequencing.* / SE Lee, OH Nam, HS Lee, SC. Choi // Acta Odontol Scand. — 2016. — Vol.74, №5. — P.335-336. doi:10.3109/00016357.2015.1132006

14. *Kennedy B., Oral Microbiota Development in Early Childhood.* / B. Kennedy, S. Peura, U. Hammar // Scientific Reports. - 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54702-0>

15. *Könönen E., Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium, and other anaerobic Gram-negative rods.* / E. Könönen, G. Conrads, E. Nagy // In Manual of Clinical Microbiology, 10th ed, pp. 858–880. Published online — 2022 Jan 6. doi: 10.3389/fmicb.2021.798763

16. *Könönen E. Oral Prevotella Species and Their Connection to Events of Clinical Relevance in Gastrointestinal and Respiratory Tracts.* / E Könönen, UK Gursoy. // Front Microbiol. — 2022. — Vol.12. — P:798763. doi: 10.3389/fmicb.2021.798763.

17. *Konopiński MK. Shannon diversity index: a call to replace the original Shannon's formula with unbiased estimator in the population genetics studies.* / MK Konopiński // PeerJ. — 2020. — Vol.8. — P.e9391. doi: 10.7717/peerj.9391

18. *Oral hygiene and oral microbiota in children and young people with neurological impairment and oropharyngeal*

dysphagia. / LF Fregatto, IB Costa, D De Bortoli Teixeira, JCM Duarte, AMN Mascarin, SB da Silveira Junior, BEBM Serva, RG da Silva, FA Junior, PC Cola. // *Sci Rep.* — 2021. — Vol.11, №1. — P.18090. doi: 10.1038/s41598-021-97425-x.

19. Pini DM. Oral health evaluation in special needs individuals. / DM Pini, PC Fröhlich, L Rigo. // *Einstein (Sao Paulo).* — 2016. — Vol.14, №4. — P.501-507. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3712.

20. Rogers, M.B., Disruption of the microbiota across multiple body sites in critically ill children. / M.B. Rogers, B.Firek, M. Shi, et al. // *Microbiome.* — 2016. — Vol. 4. — P.66. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0211-0>

21. Sedky NA. Assessment of oral and dental health status in children with cerebral palsy: An exploratory study. / NA Sedky. // *Int J Health Sci (Qassim).* — 2018. — Vol.12, №1. — P.4-14.

22. Takiishi T. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. / T Takiishi, CIM Fenero, NOS.Câmara // *Tissue Barriers.* — 2017. — Vol.5, №4. — P.e1373208. doi: 10.1080/21688370.2017.1373208.

23. Verma D. Insights into the human oral microbiome. / D Verma, PK Garg, AK Dubey. // *Arch Microbiol.* — 2018. — Vol.200, №4. — P.525-540. doi: 10.1007/s00203-018-1505-3.

24. 25 years of serving the community with ribosomal RNA gene reference databases and tools. / FO Glöckner, P Yilmaz, C Quast, J Gerken, A Beccati, A Ciuprina, G Bruns, P Yarza, J Peplies, R Westram, W Ludwig. // *J Biotechnol.* — 2017. — Vol.261. — P.169-176. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.06.1198.

Контакты: Юлия Васильевна Кузнецова, Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д.2. E-mail: u-piter@mail.ru, +7 951 6596940.

Сведения об авторах:

Юлия Васильевна Кузнецова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3871-0457>, SPIN-код: 2836-1414.

Анна Никитична Завьялова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей медицинской практики, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, врач диетолог. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, SPIN-код: 3817-8267.

Олег Валентинович Лисовский — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-169X>, SPIN-код: 7510-5554.

Давлетова Лола Айдаровна — ассистент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3425-1142>, SPIN-код: 2806-9466.

Аль-Харес Милад Мтанусович — ассистент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4765-5421>, SPIN-код: 3485-1655.

Гавицук Максим Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей медицинской практики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4521-6361>, SPIN-код: 2703-3589.

Василиса Валерьевна Дудурич — биолог-генетик лаборатории «Сербалаб». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002--6271-5218>.

Александр Анатольевич Пак — заместитель директора по лечебной работе Санкт-Петербургское государственное бюджетное стационарное учреждение социального обслуживания Дом-интернат для детей с отклонениями в умственном развитии №4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9495-8196>.

Материал поступил в редакцию 11.04.2023

Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В., Давлетова Л.А., Аль-Харес М.М., Гавицук М.В., Дудурич В.В., Пак А.А. Микробиом ротовой полости у пациентов, питающихся через гастростому // *Профилактическая и клиническая медицина.* — 2023. — № 2 (87). — С. 68–76. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_68

ORAL MICROBIOME IN PATIENTS FEEDING THROUGH A GASTROSTOMY

Y.V. Kuznetsova¹, A.N. Zavyalova¹, O.V. Lisovskii¹, L.A. Davletova¹, M.M. Al-Hares¹,
M.V. Gavshchuk¹, V.V. Dudurich², A.A. Pak³

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Russia, 194100 Saint-Petersburg, Litovskaya street, 2

²Limited liability company "Serbalab". Russia, 199106, Saint-Petersburg, Bolshoy prospect V.O., 90, building 2, letter 3

³Saint-Petersburg State Budgetary Stationary Institution of Social Services "Boarding house for children with mental disabilities No. 4". Russia, 196620, Saint-Petersburg, Pavlovsk, Elizavetinskaya street, 9-15, lit. A, B, C, D

Abstract

Introduction. Neurological patients with severe dysphagia require long-term gastrostomy nutrition. The oral microbiome of these patients has not been previously studied.

The aim of the study was to analyze the oral microbiome in tube-fed children to determine the dependence of the oral microbiome on the standing time of the gastrostomy tube.

Materials and methods. The study included 21 children aged 1-17 years with neurological disorders and dysphagia, they were divided into two groups depending on the standing time of gastrostomy tube: group 1 — up to a year, group 2 — more than a year. Comparison group comprises 12 children aged 1-17 years without neurological disorders nourishing by mouth. Oral fluid was studied followed by metagenomic sequencing of 16S rRNA. Nonparametric method and median value were used for statistical processing.

Results. The ratio of Firmicutes and Proteobacteria phyla changes significantly: the share of Firmicutes decreases, while Proteobacteria increases. The number of representatives of the phyla Fusobacteriota, Campylobacterota significantly decreases ($p < 0.05$) after the cessation of oral intake. Changes were observed in an increase in the number of microorganisms of the Gammaproteobacteria class, and a decrease in the representatives of the classes Coriobacteriia, Negativicutes, Campylobacteria and Fusobacteriia after the installation of a gastrostomy ($p < 0.05$).

Conclusion. Changes in the oral microbiome occur early after the cessation of oral feeding. The microbial biodiversity of the oral cavity in children fed through the gastrostomy is significantly lower ($p < 0.05$) than in children fed through the mouth.

Keywords: microbiome, 16S rRNA, oral cavity, gastrostomy, metagenomic sequencing, dysphagia.

Contacts: Yuliya Kuznetsova, Russia, 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2. E-mail: u-piter@mail.ru, +7 951 6596940.

Information about authors:

Yuliya Kuznetsova — MD, PhD. Associate Professor of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3871-0457>, SPIN-code: 2836-1414.

Anna Zavyalova — MD, PhD. Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Associate Professor of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, SPIN-code: 3817-8267.

Oleg Lisovsky — MD, PhD. Associate Professor. Head of the Department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1749-169X>, SPIN-code: 7510-5554.

Lola Davletova — MD, assistant of the department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3425-1142>, SPIN-code: 2806-9466.

Milad Al-Hares — MD, assistant of the department of General Medical Practice. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4765-5421>, SPIN-code: 3485-1655.

Maksim Gavshchuk — MD, PhD. Associate Professor. Department of General Medical Practice, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4521-6361>, SPIN-code: 2703-3589.

Vasilisa Dudurich — genetic biologist of the laboratory "Serbalab". ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-5218>.

Alexander Pak — MD. Deputy Director for Medical Work, St. Petersburg State Budgetary Inpatient Social Service Institution for Children with Mental Disabilities No. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9495-8196>.

Accepted 11.04.2023

Kuznetsova Y.V., Zavyalova A.N., Lisovskii O.V., Davletova L.A., Al-Hares M.M., Gavshchuk M.V., Dudurich V.V., Pak A.A. Oral microbiome in patients feeding through a gastrostomy // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 68–76 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_68.eng

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА РАЗВИТИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

И.Ю. Мельникова, В.Ю. Чистякова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 195067, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Реферат

Дефицит железа является наиболее распространенным во всем мире. Частота распространения по данным ВОЗ в популяции может быть умеренной — от 5 до 19,9%, средней — от 20 до 39,9% и высокой — 40%. Особенно уязвимы женщины репродуктивного возраста и дети раннего возраста.

В поздний пренатальный и ранний постнатальный периоды дефицит железа может привести к долгосрочным нейроповеденческим нарушениям, сохраняющимися несмотря на терапию препаратами железа. Скрининг и терапия устранения дефицита железа у детей в настоящее время сосредоточены на выявлении анемии, а не более ранних маркерах сидеропении. Анемия является конечной стадией железодефицитного состояния. По отношению к нервной системе дефицитное состояние развивается задолго до начала анемии из-за приоритета распределения доступного железа в эритроцитах по сравнению с другими органами. Железодефицит в головном мозге, независимо от анемии, ответственен за неблагоприятные неврологические эффекты. Ранняя диагностика и лечение надвигающейся дисфункции головного мозга на преданемической стадии необходимы для предотвращения неврологического энергодефицита. Общепринятые в настоящее время гематологические показатели не являются чувствительными биомаркерами дефицита железа и дисфункции головного мозга.

В представляемом обзоре изложены особенности обмена железа у беременных, связь железа с развитием нервной системы плода. В нем описываются нейрокогнитивные и психические последствия дефицита железа плода.

Ключевые слова: дефицит железа, беременность, железодефицитная анемия, гепсидин, регуляция железа, гиппокамп, психологические расстройства, неврологические нарушения.

Введение

Железо необходимо для функционирования всех клеток благодаря его роли в доставке кислорода, переносе электронов и ферментативной активности. Клетки с высокой скоростью метаболизма требуют больше железа и подвержены большему риску дисфункции при дефиците железа (ДЖ). Потребность в железе во время беременности резко возрастает по мере увеличения объема крови матери, роста и развития плода. Таким образом, беременность является состоянием надвигающегося или существующего дефицита железа, который трудно диагностировать из-за ограничений в отношении обычно применяемых биомаркеров, таких как концентрации гемоглобина и ферритина. Дефицит железа связан с неблагоприятными исходами беременности, включая повышенную заболеваемость матери, низкий вес при рождении, недоношенность и задержку внутриутробного развития. Быстро развивающийся мозг плода подвержен особому риску дефицита железа. Низкое содержание железа у беременной может приводить к развитию аутизма, шизофрении и аномальной структуры мозга у потомства. Новорожденные с дефицитом железа имеют нарушенную распознающую память, медленную скорость обработки информации и более слабые когнитивные связи, которые сохраняются, несмотря на постнатальное восполнение запасов железа до нормы. Доклинические модели дефицита железа у плода подтверждают, что ожидаемые железозависимые процессы, такие как нейротрансмиссия моноаминов, рост и дифференцировка нейронов, миелинизация и экспрессия ге-

нов, подвержены резким и длительным нарушениям, сохраняющимися во взрослом состоянии.

Материалы и методы

Проанализированы научные исследования, опубликованные за последние 5 лет на портале PubMed, Elibrary, по ключевым словам: пренатальный дефицит железа, гепсидин, железо, дефицит железа, препараты железа, младенцы, дети, нервно-психическое развитие, дисфункция головного мозга. В выборку вошли одноцентровые, рандомизированные исследования и метаанализы.

Результаты

Железо необходимо для функционирования всех клеток благодаря своей роли в доставке кислорода, переносе электронов, синтезе и восстановлении ДНК, ферментативной активности, а также в качестве кофактора для различных клеточных процессов. Клетки с высокой скоростью метаболизма требуют больше железа и подвергаются большему риску дисфункции при ДЖ.

Во время беременности физиологические потребности в железе значительно возрастают для поддержки фетоплацентарного развития и адаптации матери к беременности. Каждый дополнительный грамм гемоглобина, который синтезирует мать, требует добавления 3,46 миллиграмма элементарного железа. Кроме того, плод нуждается в железе для своих собственных метаболических и кислородных потребностей, а также для загрузки его сравнительно больших эндогенных запасов железа, которые будут использоваться в первые шесть месяцев постнатального периода. Плацента является высоко ме-

таблическим активным органом с большими потребностями в железе. Она обладает способностью хранить железо в резидентных ретикулоэндотелиальных клетках, чтобы обеспечить буфер в случае низкого поступления материнского железа.

Суммарная потребность в железе у женщины при доношенной одноплодной беременности составляет примерно 500–800 мг примерно поровну разделяемые между матерью и плодом [29]. Однако потребности в железе не одинаковы на протяжении трех триместров беременности. В первом триместре потребности (оцениваемые в 0,8 мг/сут) ниже, чем до беременности, за счет отсутствия менструальной кровопотери, а также за счет снижения эритропоэза. Начиная со второго триместра объем циркулирующей крови увеличивается примерно на 1,5 л, объем плазмы — на 30–50 %, а масса эритроцитов (Эр) — на 20–30 %. Масса Эр начинает увеличиваться на 8–10 неделе беременности и продолжает увеличиваться до родов, при этом у женщин, не получающих добавки железа увеличение составляет 15–20%, а у женщин, принимающих железа — 20–30%. Выработка эритропоэтина увеличивается во время беременности и стимулирует увеличение массы эритроцитов. Концентрации эритропоэтина удваиваются к концу третьего триместра. Физиологическая анемия беременности возникает при здоровой беременности, как следствие большего увеличения объема плазмы относительно увеличения массы эритроцитов. В третьем триместре рост плаценты и плода ускоряется, что приводит к повышению физиологических потребностей в железе до 3,0–7,5 мг/сут. Кровопотеря в процессе родов приводит к потере около 150 мг железа [15].

Во время беременности плацента сохраняет 90 мг Fe для своей собственной функции и транспортирует 270 мг Fe к плоду. Транспорт негемового железа через плаценту к плоду однонаправленный; железо не передается от плода к матери [16, 24]. Регуляция доступности железа во время беременности, зависит от концентрации гепсидина у матери [43]. Гепсидин, является гормоном, регулирующим железо, вырабатывается печенью и контролирует концентрацию железа в плазме и распределение железа в тканях. Гепсидин действует путем ингибирования поступления железа в кровь, тормозя — абсорбцию в кишечнике, высвобождение железа из макрофагов и мобилизацию его из депо.

Гепсидин действует через рецептор ферропортин (Fpn), который экспрессируется во всех тканях, активно экспортирующих железо в плазму. Гепсидин связывается с ферропортином и вызывает его деградацию, что приводит к секвестрации железа в клетках-мишенях и уменьшению потока железа в плазму. Таким образом, доставка железа в потребляющие ткани (например, костный мозг и плаценту с плодом) обратно коррелирует с концентрациями гепсидина [31]. Большая часть передачи железа плоду происходит в течение третьего триместра, и этот перенос совпадает с самой низкой экспрессией материнского гепсидина, что позволяет максимизировать скорость поступления железа в материнский кровоток. Механизм подавления гепсидина пока не известен.

Ключевыми регуляторами обмена железа у беременных и плода являются два пути; путь оси гепсидин/ферропортин и путь регуляторного белка железа (IRPs). В плаценте скорость захвата железа рецептором

трансферрина (TfR1) на апикальной/материнской стороне и высвобождения железа ферропортином (FPN) на базальной/фетальной стороне контролируется IRP1. В гепатоцитах плода накопление запасов железа плода требует посттрансляционного ингибирования FPN за счет клеточно-автономного действия гепсидина. В фетальной печени FPN также подвергается дополнительному контролю на транскрипционном уровне, возможно, под действием индуцируемого гипоксией фактора HIF2 α . Гепсидин, секретируемый печенью плода, играет особую роль в гомеостазе железа, гарантируя, что печень плода сохраняет железо, предназначенное для печеночного эритропоэза, при этом он, по-видимому, не играет физиологической роли в регуляции переноса железа от матери к плоду через плаценту [24, 40].

Скорость апикального поглощения железа и базального высвобождения железа в плаценте регулируется в зависимости от наличия железа в материнской крови и собственных потребностей плаценты. Эта плацентарная модуляция гарантирует, что количество железа, доставляемого в кровотоки плода поддерживается в пределах нормы, даже в условиях умеренного дефицита железа или перегрузки материнского организма железом. Однако, когда дефицит железа или перегрузка материнского организма являются экстремальными, плацентарной модуляции недостаточно для поддержания нормального снабжения плода железом, что приводит к дефициту железа и перегрузке плода соответственно. Таким образом, скорость переноса железа на фетоматеринском интерфейсе зависит от нескольких регуляторных сигналов, действующих одновременно в материнской печени, плаценте и печени плода. Эти регуляторные сигналы действуют согласованно, чтобы поддерживать нормальное снабжение железом плода в широком диапазоне состояний железа у матери, но не могут этого сделать, когда материнский дефицит железа или перегрузка являются экстремальными [25].

Основными факторами, регулирующими выработку гепсидина являются железо (как циркулирующее, так и хранящееся железо увеличивает гепсидин), эритропоэтическая активность (подавляет гепсидин) и воспаление (увеличивает гепсидин).

В настоящий момент не известно, как влияет прием препаратов железа на материнский гепсидин во время беременности. Известно, что у небеременных взрослых прием железа быстро увеличивает уровень гепсидина, и, следовательно, снижает абсорбцию железа. Можно предположить, что ежедневный прием препаратов железа в периоде беременности не будет максимально эффективным для усвоения железа. Это доказывает Кокрейновский обзор рандомизированных испытаний 2015 года из 15 стран, который показал, отсутствие более благоприятных исходов для матерей и новорожденных при ежедневном приеме препаратов железа, по сравнению с прерывистыми курсами, но прерывистый прием добавок был связан с меньшим количеством побочных эффектов¹ [14, 21].

¹Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Uruti MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. / Cochrane Database Syst Rev. — 2015. — Vol. 2015 — Is. 10 — P. CD009997. doi:10.1002/14651858.CD009997.pub2. PMID: 26482110; PMCID: PMC7092533.

Отсутствует корреляция концентрации гепсидина и воспалительных маркеров у беременных, что предполагает факт, что легкое воспаление, возникающее при здоровой беременности недостаточно для увеличения уровня гепсидина [1]. Тем не менее нельзя исключать, что интенсивное воспаление при осложненной беременности будет приводить к увеличению уровня гепсидина и снижать доступность железа.

Сообщалось об умеренно повышенных концентрациях гепсидина в сыворотке крови у беременных с ожирением по сравнению с беременными женщинами с трофологической недостаточностью

беременными женщинами [41] и при преэкламптических заболеваниях по сравнению со здоровыми беременностями [3], однако они не оказывали очевидного негативного влияния на гематологические показатели или показатели железистого комплекса у матери или новорожденного.

Наиболее частым маркером для определения запасов железа является сывороточный ферритин (СФ). Во время беременности запасы СФ постепенно снижаются с достижением самых низких концентраций к 3 триместру. При этом пороговые значения для диагностики ДЖ в разных странах различные (таблица 1) [29].

Таблица 1. Пороговых значениях ферритина в сыворотке крови для диагностики ДЖ во время беременности

Table 1. Reported serum ferritin thresholds for the diagnosis of ID during pregnancy

Год публикации / Year of Publication	Источник / Source	Тип отчета / Report Type	Порог ферритина / Ferritin Threshold
2008	США / USA	Руководство общества / Society guideline	10 мкг/л / 10 µg/L
2019	Великобритания / UK	Руководство общества / Society guideline	30 мкг/л / 30 µg/L
2016	Франция / France	Исследование реестра / Registry study	15 мкг/л / 15 µg/L
2017	Европа (15 стран) / Europe (15 countries)	Обзор литературы / Literature survey	30 мкг/л / 30 µg/L
2019	Норвегия / Norway	Популяционное исследование / Population study	15 мкг/л / 15 µg/L

В настоящее время появляются публикации, в которых рекомендуется определять уровень гепсидина, предполагая его превосходящее значение в диагностике ДЖ [44].

Ранее считалось, что основными факторами, приводящими к железодефициту у ребенка, относятся сочетание недостаточного потребления железа с пищей и кровопотери. В настоящий момент показано, что постнатальный ДЖ у детей в значительной степени обусловлен статусом железа у новорожденного [9, 28, 29, 36].

Исследования показали, что неонатальный латентный дефицит железа, определяемый низкими концентрациями ферритина в сыворотке пуповины, негативно влияет на неврологические и поведенческие функции в неонатальном периоде и создает долгосрочные риски для развития нервной системы. Дети, рожденные с более низкими запасами железа, имеют также более низкие запасы железа в возрасте 9 месяцев и больший риск постнатального дефицита железа.

По данным исследований в период последнего триместра беременности содержание железа у плода составляет 75 мг [26]. Фетальное железо распределено на три пула: железо эритроцитов, печени и негемовое тканевое железо. При этом эритроциты содержат 55 мг железа, запасы печени составляют 12 мг/кг массы тела плода. Запасы ферритина у новорожденного больше, чем у грудных детей и концентрация ферритина в пуповинной крови составляет 170 мкг/л. Известно, что снижение концентрации ферритина в постнатальном периоде происходит у младенцев, рожденных от матерей с дефицитом железа с концентрацией ферритина в сыворотке <13,4 мкг/л, при на-

личии у матери гипертензии во время беременности, курении, и от матерей с непереносимостью глюкозы/сахарным диабетом во время беременности.

Самый маленький пул состоит из негемовых, не хранящихся тканей, включая мозг и сердце, и содержит примерно 8 мг на килограмм массы тела. Этот пул не индексируется никакими биомаркерами, но большая часть симптоматики дефицита железа, включая усталость и измененную функцию мозга, связана с дефицитом железа на тканевом уровне.

Важная концепция метаболизма железа плода заключается в том, что железо приоритетно отдается эритроцитам, а не всем другим тканям, включая мозг. Анемия является конечной стадией процесса дефицита железа и не является чувствительным маркером тканевого дефицита железа, включая дефицит железа в мозге. По сути, тканевое железо подвергается риску, как только запасы железа плода исчерпаны [19, 20]. Таким образом, концентрация ферритина у новорожденных <76 мкг/л связана с аномальной неврологической функцией новорожденных, включая более сниженную память распознавания [17] и более медленную скорость обработки (более длительные межволновые задержки) на вызванных реакциях ствола мозга [27]. Таким образом, дети уже с прелатентным дефицитом железа могут продемонстрировать нарушение функции мозга и аномальное поведение.

Негативное влияние дефицита железа в развитии на мозг описано в доклинических моделях за последние 45 лет², особенно в областях метаболизма

²Lozoff B., Beard J., Connor J., Barbara F., Georgieff M., Schalbert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr. Rev. 2006; 64(5, Pt 2): S34-43.

моноаминовых нейротрансмиттеров³, нейронального и глиального энергетического обменов⁵, миелинизации нейронов [10, 23] и регуляция генов [6, 8, 37, 39].

Моноаминовые нейротрансмиттеры, например, дофамин, серотонин и норадреналин, синтезируются железосодержащими гидроксилазами-тирозингидроксилазой и триптофангидроксилазой. Исследования, датируемые с середины 1970-х годов до настоящего времени в доклинических моделях, показывают, что дефицит железа в раннем возрасте резко изменяет концентрации нейротрансмиттеров, их рецепторов и механизмов их обратного захвата [42]⁶ и, что более важно, сохраняется долгосрочно, даже на фоне восполнения дефицита железа.

Мозг плода является высокометаболическим органом, потребляющим 60% от общего уровня потребления кислорода плодом. Железо имеет важное значение в этом процессе благодаря своей роли в цитохромах в генерации АТФ. Дефицит нейронного железа в той степени, в которой он встречается у новорожденных детей, снижает потребление кислорода на 60%, что, в свою очередь, приводит к более примитивной и простой структуре нейронов и ухудшению здоровья митохондрий мозга [7]. Наиболее быстро в последнем триместре развивается гиппокамп, являющийся центром системы памяти распознавания, которая опосредует пространственное и фактическое обучение. Гиппокамп у человека начинает быстро дифференцироваться на 28 неделе беременности и продолжает быть очень активным в своем развитии примерно до 2-летнего возраста. Дефицит железа плода нарушает синаптическую пластичность гиппокампа и структурную экспрессию генов, метаболизм электрофизиологическая емкость, что приводит к нарушению памяти, в том числе у взрослых, не смотря на восполнение железа в неонатальном периоде [4, 5, 33]⁷.

Миелинизация мозга начинается на 32-й неделе беременности и продолжается в первые два года послеродовой жизни. Железосодержащие ферменты играют

важную роль в синтезе жирных кислот, являющихся неотъемлемой частью миелина, и дефицит железа в раннем возрасте изменяет жировой состав миелина и приводит к гипомиелинизации нервной системе [22, 23]. Гипо- и дисмиелинизация приводит к более медленной скорости обработки сигналов нейронов.

Риски развития патологии нервной системы при дефиците железа.

Первый риск заключается в развитии мозга плода. Низкое потребление железа матерью в третьем триместре приводит к изменению структуры мозга новорожденных, включая изменения в сером веществе, в виде менее сложной дендритной архитектуры [12]. У новорожденных с латентным дефицитом железа (с концентрацией СФ пуповины <40 мкг/л) и 2-х месячные дети с концентрацией СФ <76 мкг/л имеют нарушение в обработке памяти распознавания [30]. Ранний возраст, в котором эти аномалии обнаруживаются, сильно связан с аномальным развитием плода, а не с постнатальным развитием мозга из-за дефицита железа. Память распознавания в значительной степени опосредована гиппокампом, который является высоко метаболической и быстро развивающейся структурой в позднем фетальном и раннем неонатальном периоде, что делает его более уязвимым к отсутствию железа, поддерживающего энергетический обмен [4, 7, 33]⁸.

Второй риск заключается в долгосрочном развитии мозга. Дефицит железа у плода / новорожденных связан с долгосрочной нейрокогнитивной дисфункцией, несмотря на восполнение запасов железа к 9-месячному возрасту [18]⁹ ¹⁰. Низкий уровень неонатального железа снижает эффективность памяти распознавания в возрасте от 3,5 до 4 лет, даже если у детей компенсирован дефицит железа [30].

Третьим риском является постнатальный дефицит железа у детей первого года жизни и сопутствующие ему последствия развития нервной системы. Младенцы, которые имели дефицит железа внутриутробно, имеют более низкие запасы железа в возрасте 9 месяцев и, следовательно, более высокий риск дефицита железа [32]. Дефицит железа в этом возрасте связан с более медленной скоростью обработки, ухудшением двигательной функции и повышенной социальной дисфункцией, что впоследствии проявляется значительными и долгосрочными снижением когнитивных функций [2]¹¹ ¹²,

³*Youdim M.B., S Yehuda* The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2000 May; 46(3):491-500.

⁴*Felt F.B.T., Beard JL, Schallert T, Shao J, Aldridge JW, Connor JR, Georgieff MK, Lozoff B.* Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats. *Behav Brain Res*. 2006 Aug 10; 171(2):261-70. doi: 10.1016/j.bbr.2006.04.001. Epub 2006 May 19. PMID: 16713640; PMCID: PMC1851886.

⁵*Bastian T.W., von Hohenberg WC, Kaus OR, Lanier LM, Georgieff MK.* Choline Supplementation Partially Restores Dendrite Structural Complexity in Developing Iron-Deficient Mouse Hippocampal Neurons. *J Nutr*. 2022 Mar 3; 152(3):747-757. doi: 10.1093/jn/nxab429. PMID: 34958369; PMCID: PMC8891184.

⁶*Unger E.L., Hurst AR, Georgieff MK, Schallert T, Rao R, Connor JR, Kaciroti N, Lozoff B, Felt B.* Behavior and monoamine deficits in prenatal and perinatal iron deficiency are not corrected by early postnatal moderate-iron or high-iron diets in rats. *J Nutr*. 2012 Nov; 142(11):2040-9. doi: 10.3945/jn.112.162198. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22990465; PMCID: PMC3498975.

⁷*Lozoff B.* Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. *J Nutr*. 2011 Apr 1; 141(4):740S-746S. doi: 10.3945/jn.110.131169. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21346104; PMCID: PMC3056585.

⁸*Georgieff M.K., Innis S.* Controversial nutrients in the perinatal period that potentially affect neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Pediatr Res* 2005; 57:99R-103R.

⁹*Riggins T., Miller NC, Bauer PB, Georgieff MK, Nelson CA.* Consequences of low neonatal iron status due to maternal diabetes mellitus on explicit memory performance in childhood. *Developmental Neuropsychology*, 2009; 34:762-79

¹⁰*Georgieff M.K., Wewerka SW, Nelson CA, deRegnier R-A.* Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J Pediatr* 2002; 141:405-409.

¹¹*Lozoff B., Jimenez E, Smith JB.* Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Nov; 160(11):1108-13. doi: 10.1001/archpedi.160.11.1108. PMID: 17088512; PMCID: PMC1866361.

¹²*Lozoff B., Smith JB, Kaciroti N, Clark KM, Guevara S, Jimenez E.* Functional significance of early-life iron deficiency: outcomes at 25 years. *J Pediatr*. 2013. Nov; 163(5):1260-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.015. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23827739; PMCID: PMC3795923.

снижением исполнительной памяти и памяти распознавания, нарушением слуховых реакций ствола мозга, указывающих на замедление процессов миелинизации [35], и как следствие повышенным риском депрессий [33].

Пренатальный статус железа также связан с рядом нейрокогнитивных и психических расстройств у детей, и частично зависит от сроков дефицита железа во время беременности. Низкое потребление железа матерью в момент зачатия связано с большим риском аутизма у потомства [11]¹³. Низкое потребление железа во втором триместре увеличивает риск развития шизофрении у потомства на 30% [34, 38]¹⁴. Это может быть связано с нарушением эпигенетической экспрессии генов.

Дети, рожденные с низкими концентрациями ферритина в сыворотке крови, имеют более плохую память распознавания при рождении; в 2-месячном возрасте и в 3,5 года. У них плохая успеваемость в школе и трудности с планированием и вниманием в возрасте 5 лет [13]. Дети, с дефицитом железа, развившемся постнатально демонстрируют более медленную скорость нейронной обработки, которая сохраняется и после восполнения дефицита железа. Все эти дети в последствие имеют более высокий риск когнитивных и социально-эмоциональных проблем, включая беспокойство и депрессию во втором десятилетии жизни и в молодом взрослом возрасте. Как результат -это может приводить к более низкому уровню получаемого образования и низкого потенциала трудоустройства. Таким образом, железо можно рассматривать как инвестиции в здоровье следующего поколения и общества в будущем.

Скрининг на дефицит железа

В настоящий момент в России не проводится скрининговое исследование на дефицит железа у детей первых лет жизни. На основании клинических рекомендаций профилактика железодефицита подразумевает проведение скрининговых исследований для выявления ЖДА или латентного железодефицита (назначение клинического анализа крови и исследования железо-комплекса). Данные обследования рекомендовано проводить следующим группам:

- детям в возрасте 2–5 лет, не имеющих факторов риска — ежегодно
- Школьникам и мальчикам подросткового возраста — при наличии в анамнезе ЖДА или имеющих особые потребности, обусловленные состоянием здоровья или низким поступлением железа с пищей.
- Девочкам с подросткового возраста каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста.
- Ежегодному скринингу подлежат девушки и женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации или

иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА).

Американская академия педиатрии (ААР) рекомендует скрининг доношенных детей на дефицит железа в возрасте от 9 до 12 месяцев, со вторым скринингом через 6 месяцев, то есть в 15-18 месяцев. Доношенным детям, из группы риска по дефициту железа, предпочтительно проводить скрининг раньше (например, в 6 месяцев). Рутинный скрининг после 24 месяцев в настоящее время не рекомендуется, за исключением детей, которые подвержены риску дефицита железа из-за диетических и экологических факторов.

Специальных рекомендаций по скринингу недоношенных детей не существует.

Профилактика и лечение перинатальных железодефицитных состояний

Проблема дефицита железа — это прежде всего проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА и латентного дефицита железа — это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте.

На основании клинических рекомендаций необходимо дополнительное назначение профилактических доз лекарственных препаратов железа детям из группы риска развития латентного железодефицита и ЖДА:

- детям, находящимся на грудном и смешанном вскармливании, начиная с 4-месячного возраста и до введения прикорма (1 мг железа на 1 кг массы тела в сутки);
- детям, родившимся недоношенными, находящимся на грудном вскармливании, начиная с 1-го месяца жизни и до перехода на искусственное вскармливание молочными смесями, обогащенными железом, или до введения прикорма (2 мг железа на 1 кг массы тела в сутки);
- детям и взрослым, которым невозможно устранить причину развития железодефицитного состояния (хроническая кровопотеря при менометроррагиях, заболевания ЖКТ, сопровождающиеся нарушениями всасывания (мальабсорбция, целиакия и др.) или рецидивирующими кровотечениями (болезнь Крона, НЯК, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и др.); пациенты на программном гемодиализе; пациенты с неоперабельными опухолями любой локализации, сопровождающимися рецидивирующими кровотечениями;
- взрослым лицам и детям, соблюдающим вегетарианскую или веганскую диету;
- донорам, регулярно проводящим донации крови.

В основе пренатальной коррекции дефицита железа у плода лежит: своевременная коррекция дефицита железа у женщины, причем дотации по железу лучше вводить до момента беременности. В настоящий момент существуют исследования, посвященные прерывистым схемам терапии препаратами железа. Использование таких схем приводило к аналогичным исходам для матери и ребенка в качестве ежедневных добавок, но были связаны с меньшим количеством побочных эффектов и снижали риск высоких уровней Hb в середине и на поздних сроках беременности.

¹³Schmidt R.J., Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonoff S. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol.* 2014 Nov 1; 180(9):890-900. doi: 10.1093/aje/kwu208. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25249546; PMCID: PMC4207718

¹⁴Insel B.J., Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Материнское железо и риск шизофрении у потомства. *Arch Gen Psychiatry*2008; 65:1136–44.

Заключение

Большинство перинатальных состояний дефицита железа можно предотвратить путем оптимального управления течением беременности у их матерей. Обеспечение беременной женщины железом во время беременности, вероятно, является наиболее экономически эффективным методом профилактики перинатального дефицита железа. Текущие исследования показывают, что состояние питания женщины перед беременностью влияет на развитие мозга потомства. Понимание механизмов, которые регулируют гомеостаз железа между матерью и плодом, может помочь в лечении нарушений железа во время беременности. Своевременное обследование детей из групп риска на 1 году жизни помогут выявлять и корригировать тканевой дефицит железа. Регулярное введение препаратов железа является экономически эффективным методом улучшения питания детей из групп риска железом.

Список литературы / References

1. *Abioye AI*, Park S, Ripp K, McDonald EA, Kurtis JD, Wu H, Pond-Tor S, Sharma S, Ernerudh J, Baltazar P, Acosta LP, Olveda RM, Tallo V, Friedman JF. Anemia of Inflammation during Human Pregnancy Does Not Affect Newborn Iron Endowment. / *J Nutr.* — 2018.— Vol.148 — Is.3. — P. 427-436. doi: 10.1093/jn/nxx052. PMID: 29546300; PMCID: PMC6454452.
2. *Arija, V.*; Hernández-Martínez, C.; Tous, M.; Canals, J.; Guxens, M.; Fernández-Barrés, S.; Ibarluzea, J.; Babarro, I.; Soler-Blasco, R.; Llop, S.; Vioque, J.; Sunyer, J.; Julvez, J. Association of Iron Status and Intake During Pregnancy with Neuropsychological Outcomes in Children Aged 7 Years: The Prospective Birth Cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) Study. / *Nutrients.* — 2019. — Vol.11. -P. 2999. <https://doi.org/10.3390/nu1122999>
3. *Bandyopadhyay A*, Ahamed F, Palepu S, Ghosh T, Yadav V. Association of Serum Hepcidin With Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. / *Cureus.* — 2022. — Vol.14 — Is. 7. — P. e26699. doi: 10.7759/cureus.26699. PMID: 35959172; PMCID: PMC9359713.
4. *Barks A*, Beeson MM, Hallstrom TC, Georgieff MK, Tran PV. Developmental Iron Deficiency Dysregulates TET Activity and DNA Hydroxymethylation in the Rat Hippocampus and Cerebellum. / *Dev Neurosci.* — 2022. — Vol.44(2). — P.80-90. doi: 10.1159/000521704. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35016180; PMCID: PMC8983444.
5. *Barks AK*, Liu SX, Georgieff MK, Hallstrom TC, Tran PV. Early-Life Iron Deficiency Anemia Programs the Hippocampal Epigenomic Landscape. / *Nutrients.* — 2021. — Vol.13 — Is. 11. — P. 3857. doi: 10.3390/nu13113857. PMID: 34836113; PMCID: PMC8623089.
6. *Bastian TW*, von Hohenberg WC, Georgieff MK, Lanier LM. Chronic Energy Depletion due to Iron Deficiency Impairs Dendritic Mitochondrial Motility during Hippocampal Neuron Development. / *J Neurosci.* — 2019.— Vol.39 — Is. 5. — P. 802-813. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1504-18.2018. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30523068; PMCID: PMC6382976.
7. *Bastian TW*, von Hohenberg WC, Kaus OR, Lanier LM, Georgieff MK. Choline Supplementation Partially Restores Dendrite Structural Complexity in Developing Iron-Deficient Mouse Hippocampal Neurons. / *J Nutr.* — 2022. — Vol. 152 — Is. 3. — P. 747-757. doi: 10.1093/jn/nxab429. PMID: 34958369; PMCID: PMC8891184.
8. *Bastian TW*, von Hohenberg WC, Mickelson DJ, Lanier LM, Georgieff MK. Iron Deficiency Impairs Developing Hippocampal Neuron Gene Expression, Energy Metabolism, and Dendrite Complexity. / *Dev Neurosci.* — 2016. — Vol.38 — Is. 4. — P. 264-276. doi: 10.1159/000448514. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27669335; PMCID: PMC5157120.
9. *Basu S*, Kumar D, Anupurba S, Verma A, Kumar A. Effect of maternal iron deficiency anemia on fetal neural development. / *J Perinatol.* — 2018. — Vol.38 — Is. 3. — P. 233-239. doi: 10.1038/s41372-017-0023-5. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29234149.
10. *Cheli VT*, Correale J, Paez PM, Pasquini JM. Iron Metabolism in Oligodendrocytes and Astrocytes, Implications for Myelination and Remyelination. / *ASN Neuro.* — 2020. — Vol.12. — P. 1759091420962681. doi: 10.1177/1759091420962681. PMID: 32993319; PMCID: PMC7545512.
11. *Chen L*, Guo X, Hou C, Tang P, Zhang X, Chong L, Li R. The causal association between iron status and the risk of autism: A Mendelian randomization study. / *Front Nutr.* — 2022. — Vol. 9. — P. 957600. doi: 10.3389/fnut.2022.957600. PMID: 36407516; PMCID: PMC9669792.
12. *Cortés-Albornoz MC*, García-Guáqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. / *Nutrients.* — 2021. — Vol.13 -Is.10. — P.3530.
13. *Elaine K McCarthy*, Deirdre M Murray, Jonathan O'B Hourihane, Louise C Kenny, Alan D Irvine, Mairead E Kiely, Behavioral consequences at 5 y of neonatal iron deficiency in a low-risk maternal–infant cohort. / *The American Journal of Clinical Nutrition.* -2021. — Vol. 113. — Is.4. — P.1032-1041, ISSN 0002-9165, <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa367>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916522006694>)
14. *Fernández-Gaxiola AC*, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. / *Cochrane Database Syst Rev.* — 2019. — Vol.1 — Is.1.- P. CD009218. doi: 10.1002/14651858.CD009218.pub3. PMID: 30699468; PMCID: PMC6360921.
15. *Fisher AL*, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. / *Am J Clin Nutr.* — 2017. — Vol. 106. — Suppl. 6 — P. 1567S-1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29070542; PMCID: PMC5701706.
16. *Ganz T*. The role of hepcidin in fetal iron homeostasis. / *Blood.* — 2020. — Vol. 136 — Is 13. -P. 1474-1475. doi: 10.1182/blood.2020007382. PMID: 32970808.
17. *Geng F*, Mai X, Zhan J, Xu L, Georgieff M, Shao J, Lozoff B. Timing of iron deficiency and recognition memory in infancy. / *Nutritional Neuroscience.* — 2020. — Vol.1. — P. 10.
18. *Geng F*, Mai X, Zhan J, Xu L, Georgieff M, Shao J, Lozoff B. Timing of iron deficiency and recognition memory in infancy. / *Nutr Neurosci.* — 2022. — Vol.25 — Is. 1. — P. 1-10. doi: 10.1080/1028415X.2019.1704991. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31906824; PMCID: PMC7338245.
19. *Georgieff MK*. Iron assessment to protect the developing brain. / *Am J Clin Nutr.* — 2017. — Vol.106(S). — P.1588S–1593S.
20. *Georgieff MK*. Iron deficiency in pregnancy. / *Am J Obstet Gynecol.* — 2020. — Vol.223 -Is. 4. — P. 516-524. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32184147; PMCID: PMC7492370.
21. *Goonewardene IMR*, Senadheera DI. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral iron supplementation in preventing anemia during pregnancy. / *J Obstet Gynaecol Res.* — 2018 — Vol. 44 — Is. 3. — P. 417-424. doi: 10.1111/jog.13546. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29271022.

22. *Guitart ME*, Vence M, Correale J, Pasquini JM, Rosato-Siri MV. Ontogenetic oligodendrocyte maturation through gestational iron deprivation: The road not taken. / *Glia*. — 2019. — Vol.67 — Is. 9. — P. 1760-1774. doi: 10.1002/glia.23647. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31162719.
23. *Isasi E*, Figares M, Abudara V, Olivera-Bravo S. Gestational and Lactational Iron Deficiency Anemia Impairs Myelination and the Neurovascular Unit in Infant Rats. / *Mol Neurobiol*. — 2022. — Vol.59 — Is. 6. — P. 3738-3754. doi: 10.1007/s12035-022-02798-3. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35381889.
24. *Kämmerer L*, Mohammad G, Wolna M, Robbins PA, Lakhal-Littleton S. Fetal liver hepcidin secures iron stores in utero. / *Blood*. — 2020. — Vol. 136. — Is. 13 — P. 1549-1557. doi: 10.1182/blood.2019003907. PMID: 32542311; PMCID: PMC7515687.
25. *Lakhal-Littleton S*. Advances in understanding the cross-talk between mother and fetus on iron utilization. / *Semin Hematol*. — 2021. — Vol. 58 — Is. 3. — P. 153-160. doi: 10.1053/j.seminhematol.2021.06.003. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34389107.
26. *Mattiello V*, Schmutz M, Hengartner H, von der Weid N, Renella R; SPOG Pediatric Hematology Working Group. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. / *Eur J Pediatr*. — 2020. — Vol.179 — Is. 4. — P. 527-545. doi: 10.1007/s00431-020-03597-5. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020331.
27. *McCann S*, Perapoch Amadó M, Moore SE. The Role of Iron in Brain Development: A Systematic Review / *Nutrients*. 2020. — Vol.12 — Is. 7. — P. 2001. doi: 10.3390/nu12072001. PMID: 32635675; PMCID: PMC7400887.
28. *McCarthy EK*, Murray DM, Kiely ME. Iron deficiency during the first 1000 days of life: are we doing enough to protect the developing brain? / *Proc Nutr Soc*. — 2022. — Vol.81 — Is. 1. — P. 108-118. doi: 10.1017/S0029665121002858. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34548120.
29. *Means RT*. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. / *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12. — Is. 2. — P. 447. doi: 10.3390/nu12020447. PMID: 32053933; PMCID: PMC7071168.
30. *Saluja S*, Modi M. Fetal-neonatal iron deficiency is associated with poorer auditory recognition memory at 2 months of age. / *Evid Based Med*. — 2016. — Vol.21 — Is. 3. — P. 112. doi: 10.1136/ebmed-2015-110379. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26916350.
31. *Sangkhue V*, Fisher AL, Chua KJ, Ruchala P, Ganz T, Nemeth E. Maternal hepcidin determines embryo iron homeostasis in mice / *Blood*. — 2020. — Vol.136 — Is.19 — P. 2206-2216. doi: 10.1182/blood.2020005745. PMID: 32584957; PMCID: PMC7645983.
32. *Santos DCC*, Angulo-Barroso RM, Li M, Bian Y, Sturza J, Richards B, Lozoff B. Timing, duration, and severity of iron deficiency in early development and motor outcomes at 9 months. / *Eur J Clin Nutr*. — 2018. — Vol.72 — Is. 3. — P. 332-341. doi: 10.1038/s41430-017-0015-8. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29235557; PMCID: PMC5843498.
33. *Shah HE*, Bhawnani N, Ethirajulu A, Alkasabera A, Onyali CB, Anim-Koranteng C, Mostafa JA. Iron Deficiency-Induced Changes in the Hippocampus, Corpus Striatum, and Monoamines Levels That Lead to Anxiety, Depression, Sleep Disorders, and Psychotic Disorders. / *Cureus*. — 2021. — Vol.13 — Is. 9. — P. e18138. doi: 10.7759/cureus.18138. PMID: 34692346; PMCID: PMC8525689.
34. *Sui YV*, McKenna F, Bertisch H, Storey P, Anthopoulos R, Goff DC, Samsonov A, Lazar M. Decreased basal ganglia and thalamic iron in early psychotic spectrum disorders are associated with increased psychotic and schizotypal symptoms. / *Mol Psychiatry*. — 2022. — Vol. 27 — Is. 12. — P. 5144-5153. doi: 10.1038/s41380-022-01740-2. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36071113; PMCID: PMC9772130.
35. *Sundagumaran H*, Seethapathy J. Auditory brainstem response in infants with iron deficiency anemia. / *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. — 2019. — Vol. 117. — P. 78-81. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.11.017. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30579094.
36. *Sundararajan S*, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. / *Pediatr Res*. — 2021. — Vol.89 — Is. 1. — P. 63-73. doi: 10.1038/s41390-020-0907-5. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32330927.
37. *Taeubert MJ*, de Prado-Bert P, Geurtsen ML, Mancano G, Vermeulen MJ, Reiss IKM, Caramaschi D, Sunyer J, Sharp GC, Julvez J, Muckenthaler MU, Felix JF. Maternal iron status in early pregnancy and DNA methylation in offspring: an epigenome-wide meta-analysis. / *Clin Epigenetics*. — 2022. — Vol.14 — Is. 1. — P. 59. doi: 10.1186/s13148-022-01276-w. PMID: 35505416; PMCID: PMC9066980.
38. *Tran P.V*, Kennedy B, Pisansky M.T, Won K.-J, Gewirtz J.C, Simmons R.A, Georgieff M.K. Prenatal choline supplementation diminishes early-life iron deficiency induced preprogramming of networks associated with behavioral abnormalities in the adult rat hippocampus. / *J Nutr*. — 2016. — Vol. 146. — P. 484-493
39. *Tran PV*, Kennedy BC, Pisansky MT, Won KJ, Gewirtz JC, Simmons RA, Georgieff MK. Prenatal Choline Supplementation Diminishes Early-Life Iron Deficiency-Induced Preprogramming of Molecular Networks Associated with Behavioral Abnormalities in the Adult Rat Hippocampus. / *J Nutr*. — 2016. — Vol.146 — Is. 3. — P. 484-93. doi: 10.3945/jn.115.227561. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26865644; PMCID: PMC4763487.
40. *V Sangkhue*, AL Fisher, S Wong, et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis / *J Clin Invest*. — 2020. — Vol.130 — Is. 2 — P. 625-640 *J Clin Invest*, 130 (2) (2020), pp. 625-640
41. *Wawer AA*, Hodyl NA, Fairweather-Tait S, Froessler B. Are Pregnant Women Who Are Living with Overweight or Obesity at Greater Risk of Developing Iron Deficiency Anaemia / *Nutrients*. — 2021. — Vol.13 — Is. 5. — P. 1572. doi: 10.3390/nu13051572. PMID: 34067098; PMCID: PMC8151407.
42. *Wenger MJ*, Murray Kolb LE, Scott SP, Boy E, Haas JD. Modeling relationships between iron status, behavior, and brain electrophysiology: evidence from a randomized study involving a biofortified grain in Indian adolescents. / *BMC Public Health*. — 2022. — Vol.22. — Is.1. — p.1299. doi: 10.1186/s12889-022-13612-z. Erratum in: *BMC Public Health*. 2022 Sep 2;22(1):1619. PMID: 35794587; PMCID: PMC9260997.
43. *Zaman B*, Rasool S, Jasim S, Abdulah D. Hpcidin as a diagnostic biomarker of iron deficiency anemia during pregnancy. / *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2021. — Vol. 34 — Is. 8. — P. 1288-1296. doi: 10.1080/14767058.2019.1635112. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31220970.
44. *Zaman B*, Rasool S, Jasim S, Abdulah D. Hpcidin as a diagnostic biomarker of iron deficiency anemia during pregnancy. / *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2021. — Vol.34 — Is. 8. — P. 1288-1296. doi: 10.1080/14767058.2019.1635112. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31220970.

Контакты: Чистякова Вера Юрьевна, Россия, 195067, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. E-mail: verec@yandex.ru, +79213507599.

Сведения об авторах:

Мельникова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии. *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-1284-5890>, SPIN-код: 8053-1512.

Чистякова Вера Юрьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии. *ORCID*: <https://orcid.org/0000-0002-1132-1155>, SPIN-код: 2499-3927.

Материал поступил в редакцию 21.04.2023

Мельникова И.Ю., Чистякова В.Ю. Влияние пренатального дефицита железа на развитие нервной системы у детей (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 77–85. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_77

UDC: 616.152.72

© North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2023

DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_77.eng

EFFECT OF PRENATAL IRON DEFICIENCY ON THE DEVELOPMENT OF THE NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN (REVIEW)

I.Yu. Melnikova, V.Yu. Chistyakova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint- Petersburg, Kirochnaya street, 41

Abstract

Iron deficiency is the most common deficiency worldwide. The frequency of distribution according to WHO data in the population could be moderate — from 5 to 19.9%, average — from 20 to 39.9% and high — 40% or more. Women of reproductive age and young children are mostly affected by iron deficiency.

In the late prenatal and early postnatal periods, iron deficiency could result in long-term neuropsychiatric disorders continuing despite iron preparation treatment. Screening and treatment of iron deficiency in children is currently focused on detecting anemia rather than earlier markers of sideropenia. Anemia is the final stage of iron deficiency. In relation to the nervous system, a deficiency condition develops long before the onset of anemia due to the priority of the distribution of available iron in red blood cells compared to other organs. Iron deficiency in the brain, regardless of anemia, is responsible for adverse neurological effects. Early diagnosis and treatment of impending brain dysfunction at the pre-anemic stage are necessary to prevent neurological deficits. Currently available hematological indicators are not sensitive biomarkers of iron deficiency and brain dysfunction.

This review describes the features of iron metabolism in pregnant women, the connection of iron with the development of the fetal nervous system. It describes the neurocognitive and mental consequences of fetal iron deficiency.

Key words: iron deficiency, pregnancy, iron deficiency anemia, hepsidin, iron regulation, hippocampus, psychological disorders, neurological disorders.

Contacts: Vera Chistyakova, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya Street, 41. E-mail: verec@yandex.ru, +79213507599.

Information about authors:

Irina Melnikova — MD, PhD, DSc. Professor. Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1284-5890>, SPIN-code: 8053-1512.

Vera Chistyakova MD, PhD. Assistant of Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1132-1155>, SPIN-code: 2499-3927.

Accepted 21.04.2023

Melnikova I.Yu., Chistyakova V.Yu. Effect of prenatal iron deficiency on the development of the nervous system in children (review) // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 77–85 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_77.eng

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НА ОСНОВЕ SWOT-АНАЛИЗА ДЕЙСТВУЮЩЕГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

А.А. Курмангулов^{1,2}, Т.Г. Задоркина³, А.А. Кононыхин¹, Л.В. Лялина^{4,5}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

²Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Россия, 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». Россия, 236041, Калининград, ул. А. Невского, 14

⁴Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Россия, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова». Россия, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Реферат

В статье приведены результаты научного обзора по методике SWOT-анализа действующей нормативно-правовой базы по оказанию онкологической помощи населению Российской Федерации и предложены рекомендации по ее совершенствованию с целью снижения заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. В ходе проведения SWOT-анализа были выделены сильные стороны, слабые стороны, а также возможности и угрозы действующей нормативно-правовой базы по оказанию онкологической помощи населению. Детально рассмотрен порядок оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях. Проведен анализ федеральных проектов: «Борьба с онкологическими заболеваниями», «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения», «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами». Изучено состояние ресурсного обеспечения онкологической службы, а также рассмотрены особенности оплаты онкологической помощи и кодирования онкологических заболеваний в соответствии с международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем.

Ключевые слова: новообразование, онкологическая помощь, стратегическое планирование, регистр, бережливое производство, национальный проект, кадровый дефицит.

Введение

В последние десятилетия в Российской Федерации (РФ) онкологические заболевания в структуре причин смертности населения устойчиво занимают второе место. В 2021 году в стране количество случаев злокачественных новообразований (ЗНО), выявленных впервые в жизни, составило 580 415, что оказалось на 4,4% больше, чем в 2020 году [21]. У специалистов в области общественного здоровья вызывают опасения стремительные темпы роста заболеваемости ЗНО. Так, с 2009 по 2019 год количество пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении в медицинских организациях (МО) по поводу онкологических заболеваний, увеличилось более чем на 40%, а коэффициент первичной заболеваемости ЗНО стал больше на 26,8% и составил 436,1 на 100 тыс. населения [12]. Высокий уровень распространенности онкологических заболеваний был обозначен Президентом РФ как одна из основных угроз и вызовов национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан¹.

Отсутствие положительной динамики выявленных ЗНО на ранних стадиях, а также низкие темпы

снижения одногодичной летальности ЗНО ставят перед онкологами и организаторами здравоохранения нашей страны серьезную задачу по поиску новых ресурсов и дополнительных резервов совершенствования системы оказания онкологической помощи.

Эффективным инструментом анализа сложившейся ситуации с последующим проектированием плана решения поставленной задачи может стать проведение SWOT-анализа действующей нормативно-правовой базы по организации онкологической помощи населению РФ. Данный метод впервые был представлен научному сообществу на экономической конференции, проходившей в Гарварде в 1963 году профессором Кеннетом Эндрюсом (Kenneth R. Andrews) и первоначально предполагалось его использование лишь для анализа отраслей экономики или отдельных предприятий. Впоследствии методика SWOT-анализа стала активно применяться в комплексной оценке различных социально-экономических объектов, государственно-общественных институтов, нормативных правовых актов и даже отдельных специалистов [14]. SWOT — акроним, включающий начальные буквы четырех английских слов: Strength («сила»), Weakness («слабость»), Opportunities («возможности»), и Threats («угрозы»). К достоинству SWOT-анализа относят возможность эф-

¹Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. «О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 года»

фективного стратегического планирования с целью достижения поставленных задач и решения имеющихся проблем с учетом как внутренней структуры изучаемого объекта, так и возможного влияния внешних факторов. В связи с этим интерес представляет проведение исследования, целью которого станет научный обзор по методике SWOT-анализа действующей нормативно-правовой базы по организации оказания онкологической помощи населению РФ.

Материалы и методы

Анализ нормативных правовых актов, связанных с оказанием онкологической помощи, проводился с использованием компьютерных справочно-правовых систем «КонсультантПлюс» и «Гарант». Поиск научных публикаций, посвященных правовым основам оказания онкологической помощи в РФ, осуществлялся в научных базах данных Scopus, MedLine, The Cochrane Library, Web of Science,

eLibrary, а также методом прямого запроса в поисковых системах Яндекс и Google. Ограничение по временному параметру составило 10 лет. В качестве маркеров поиска были использованы следующие ключевые слова и словосочетания: «правовое обеспечение онкологической помощи», «порядок оказания онкологической помощи», «раковый регистр», «раннее выявление онкологических заболеваний», «организация онкологической помощи». Ключевые поисковые термины использовались как в комбинации, так и по отдельности с использованием логических операторов. Было отобрано 129 источников литературы, посвященных правовым основам организации онкологической помощи, которые и стали предметом исследования, 23 источника литературы представлены в настоящей работе.

Результаты и обсуждение

Общие результаты SWOT-анализа в форме матрицы сторон представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Матрица сторон SWOT-анализа

Table 1. Matrix of sides of SWOT analysis

Сильные стороны / Strengths	Слабые стороны / Weaknesses
<p>1) Закреплен приоритет развития онкологической помощи на государственном уровне / The priority of the development of oncological care was prioritized on the state level;</p> <p>2) Законодательно урегулированы сроки ожидания диагностических манипуляций и консультаций специалистов / The waiting time for diagnostic manipulations and appointment with the specialists are regulated by law;</p> <p>3) Утвержден порядок телемедицинских консультаций / The waiting time for diagnostic manipulations and appointment with the specialists are regulated by law;</p> <p>4) Имеется Порядок диспансерного наблюдения взрослого населения с онкологическими заболеваниями / Normative regulations for the dispensary observation for adult cancer patients;</p> <p>5) Утверждено положение о раковом регистре / Approved the cancer registry;</p> <p>6) Регламентировано функционирование механизма НМО / CME mechanism is regulated.</p>	<p>1) Проблемы и несоответствия в вопросах кодирования онкологических заболеваний в статистическом учете РФ / Problems and inconsistencies in coding of oncological diseases in the statistical accounting of the Russian Federation;</p> <p>2) Недостаточное ресурсное обеспечение МО / Insufficient resource provision of the medical organizations;</p> <p>3) Недостаточное законодательное урегулирование маршрутизации пациентов с ЗНО и с подозрением на ЗНО / Insufficient state regulation of the routing of cancer patients and with the suspicion on cancer;</p> <p>4) Несовершенство механизма оплаты случаев диагностики и/или лечения ЗНО / Poor mechanism of payment for cases of diagnosis and / or treatment of malignant neoplasms.</p>
Возможности / Opportunities	Угрозы / Threats
<p>1) Возможность внесения изменений в действующую законодательную базу / Proposals for possible changes to current legislation;</p> <p>2) Приоритет ПМСП / Priority to primary healthcare;</p> <p>3) Увеличение расходов на организацию онкологической помощи / Increase in funding for the organization of oncology care;</p> <p>4) Возможность внедрения перспективных методик диагностики и лечения / Possibility of introducing advanced methods of diagnosis and treatment;</p> <p>5) Законодательно утвержденная возможность внедрения инструментов бережливого производства с систему здравоохранения / The implementation of lean manufacturing into health care was legislated;</p> <p>6) Возможность создания региональных программ по борьбе с ЗНО / Development of regional programs to struggle with cancer.</p>	<p>1) Кадровый дефицит в системе здравоохранения / Staff shortages in healthcare;</p> <p>2) Социально-экономическая разнородность регионов / Socio-economic diversity of the regions;</p> <p>3) Пандемия COVID-19 / COVID-19 pandemic;</p> <p>4) Увеличение продолжительности жизни населения РФ и увеличение количества случаев ЗНО / Increase in life expectancy of the population of the Russian Federation and increase in number of cancer cases;</p> <p>5) Отсутствие достижения целевых показателей государственных программ и проектов / Lack of target achievement of state programs and projects.</p>

Сильные стороны (Strengths)

В настоящее время в паспорте национального проекта «Здравоохранения», в указах Президента РФ и в ряде других ключевых нормативных правовых актах федерального уровня закреплён приоритет развития онкологической помощи населению^{1,2}.

В одном из крайних по времени утверждения профильным министерством порядков — в Порядке оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях законодательно урегулированы сроки ожидания диагностических манипуляций и консультаций специалистов с целью раннего выявления ЗНО, а также утверждён порядок телемедицинских консультаций, в том числе с федеральными научными центрами и определён перечень конкретных онкологических заболеваний, при которых такие консультации являются обязательными. Кроме того, в данном документе законодатель впервые в истории отечественного здравоохранения юридически закреплён возможность создания нового подразделения в структуре онкологического диспансера (онкологической больницы) — отдела телемедицинских технологий, с соответствующим стандартом оснащения³.

Немаловажным для эффективной организации оказания медицинской помощи населению РФ является утверждение в 2021 году Порядка диспансерного наблюдения взрослого населения с онкологическими заболеваниями, в котором чётко определены сроки взятия на диспансерное наблюдение, кратность наблюдений, а также объём диагностических исследований для различных онкологических заболеваний⁴.

В настоящее время утверждено положение о раковом регистре, включающее в себя его структуру, цели и функции⁵. Коллективом МНИОИ им. П.А. Герцена была произведена разработка и развитие программных средств для всех уровней государственного ракового регистра⁶. В дальнейшем, посредством опубликования Минздравом России информационного письма были разъяснены особенности ведения регионального сегмента ракового регистра⁷.

2 Указ Президента РФ от 21.07.2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года».

3 Приказ Минздрава России от 19.02.2021 № 116 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

4 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 г. № 548 «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями».

5 Приказ Министерства здравоохранения РФ № 420 от 23.12.96 г. «О создании Государственного ракового регистра».

6 Приказ Министерства здравоохранения РФ № 204 от 14.07.97 г. «Об организации центра информационных технологий в составе МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (РЦИТЭО)».

7 Информационное письмо Минздрава России № 17-7/10/2-1317 от 09.03.2016 г. «Об обеспечении ведения регионального сегмента системы мониторинга оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями с применением деперсонифицированной информационной системы мониторинга «Раковый регистр».

Существующие законодательные механизмы и утвержденные полномочия контролирующих и надзорных органов, субъектов и участников ОМС, прежде всего, Росздравнадзора, ФФОМС, ТФОМС, СМО, способствуют повышению выявляемости ЗНО на всех этапах оказания медицинской помощи населению. К эффективным инструментам повышения мотивации сотрудников МО в правовом поле РФ можно отнести: 1) принятие с целевыми показателями паспортов федеральных и региональных проектов по борьбе с ЗНО; 2) включение показателей доступности и качества оказания медицинской помощи в территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; 3) разработка, утверждение и внедрение критериев эффективности функционирования МО, в целом, и работы отдельных сотрудников, в частности.

Стремительный рост объема медицинской информации, высокие требования, предъявляемые к профессиональным компетенциям врачей, а также энергичное развитие информатизации и цифровизации обусловило создание единого портала системы непрерывного обучения медицинского персонала — непрерывного медицинского образования (НМО)^{8,9}. Для повышения профессиональных навыков и для определения соответствия компетенции врача занимаемой им должности был утвержден соответствующий приказ профильного министерства¹⁰. В последующем были чётко регламентированы сроки и этапы аккредитации специалистов¹¹. Функционирование единого портала НМО делает возможным дистанционное обучение специалистов без отрыва от места работы, что особенно актуально в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Слабые стороны (Weaknesses)

В настоящее время в статистическом учете РФ имеются проблемы и несоответствия в вопросах кодирования онкологических заболеваний по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, вследствие чего нарушается статистический учет ЗНО и, как следствие — затрудняется адекватное планирование объемов, видов, форм и условий оказания онкологической помощи. К примеру, Ганцев Ш.Х. и соавт. (2019 г.) отмечают, что в соответствии с методическими рекомендациями и письмами Минздрава России при сочетании острого или повторного инфаркта миокарда с ЗНО первоначальной причиной смерти необходимо счи-

8 Приказ Минздрава России от 21 ноября 2017 г. N 926 «Об утверждении концепции развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2021 года».

9 Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

10 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 июня 2016 года № 334н «Об утверждении положения об аккредитации специалистов».

11 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 декабря 2017 года № 1043н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов».

тать ЗНО, а инфаркт миокарда — осложнением, что расходится с экспертными мнениями многих клиницистов и патологоанатомов [10]. Нечаева О.Б. (2020 г.) указывает на другую проблему статистического учета: код С00-С97 «Злокачественные новообразования» по МКБ-10 устанавливается российскими врачами фактически пожизненно и при этом у 52% умерших установление причины смерти от ЗНО проводится без патологоанатомического вскрытия только на основании наличия факта наблюдения пациента у онколога [13].

Сотрудниками Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России (2019 г.) в ходе анализа ресурсного обеспечения МО, оказывающих онкологическую помощь населению, было установлено, что материально-техническая база диагностических и лечебных подразделений данных объектов здравоохранения недостаточна для выполнения поставленных задач по снижению смертности от ЗНО [19]. Ломаковым С.Ю. в 2020 г. было проведено исследование по оценке профессионального взгляда врачей-рентгенологов г. Санкт-Петербурга на совершенствование лучевой диагностики онкологических заболеваний [7]. Было проведено анкетирование 230 специалистов по лучевой диагностике, среди которых 47,8% имели высшую и первую квалификационную категорию, 12,6% — ученую степень. Среди опрошенных 38,2% отметили недостаточное оснащение МО современным оборудованием для лучевой диагностики. В то же время 23,5% респондента указали, что на повышение доступности и качества лучевых методов исследования существенным образом повлияло бы увеличение количества единиц медицинской техники для лучевой диагностики.

Анализ имеющихся документов по маршрутизации пациентов с подозрением на ЗНО и (или) с установленным диагнозом ЗНО, а также результатов аналитических исследований по рассматриваемому вопросу позволяет констатировать наличие определенных проблем в данном процессе. В частности, Мурашко Р.А. и соавт. (2021 г.) в исследовании по анализу маршрутизации онкологических пациентов в Краснодарском крае указывают на отсутствие единого информационного пространства онкологической службы вследствие разнородности используемых медицинских информационных систем различными МО [15]. В проведенном исследовании на территории г. Тюмени Дурегиной О.В. и соавт. (2019 г.) было установлено пересечение потоков пациентов с подозрением на ЗНО с пациентами, проходящими плановое обследование, большое количество посещений пациентом с подозрением на ЗНО поликлиники (от 4 до 6 раз), длительное ожидание консультации онколога (до 14 дней) и диагностических исследований (магнитно-резонансная, компьютерная томография — до 60 суток) [9]. Ворошина Н.В. и соавт. (2020 г.) в исследовании, посвященном своевременности выявления ЗНО визуальных локализаций женской репродуктивной системы, установили, что обращение пациенток не напрямую к онкологам, а к врачам других специальностей (гинекологам, участковым терапевтам, дерматологам)

приводит к потере времени и задержке в постановке онкологического диагноза [3]. Авторы исследования отмечают, что вследствие этого для 56,6% женщин диагностика ЗНО растянулась на срок более 2 мес., что стало причиной запущенности онкологического процесса.

На 2022 год в РФ существует следующие способы оплаты онкологической помощи: за посещение оплачивается комплексный прием в рамках диспансеризации; оплата за оказанную услугу производится при гистологическом и молекулярно-генетическом исследовании; в дневном и круглосуточном стационаре оплата производится по клинико-экспертным группам (КСГ) за случай лечения и случай госпитализации соответственно. Кроме того, при оказании высокотехнологичной помощи (ВМП) оплата осуществляется за пролеченного больного по ВМП по перечню 1 (медицинская помощь, включенная в программу ОМС), по перечню 2 (медицинская помощь, не включенная в программу ОМС) [16]. Эксперты высшей школы организации и управления здравоохранением в проведенном исследовании по анализу системы оплаты онкологической помощи отмечают, что способы оплаты излишне детализированы и избыточны. Кроме того, авторы указывают на несоответствие установленных тарифов по КСГ реальной себестоимости оказания медицинской помощи, что заставляет МО отдавать предпочтение пациентам с высоким значением КСГ и низкой себестоимостью, что ставит пациентов с разной патологией в неравные условия. В качестве примера приводятся значения коэффициентов относительной затратоемкости КСГ по профилю «онкология» в условиях дневного стационара: значение КСГ с кодом ds19.018 равно 0,76, а с кодом ds19.015 — 44,65. Таким образом, максимальный и минимальный коэффициент различаются в 59 раз. Авторы отмечают, что существующие способы оплаты препятствуют координации, равнодоступности и нацеленности на качественные результаты при оказании онкологической помощи.

Возможности (Opportunities)

С целью совершенствования правовых основ оказания онкологической помощи имеется возможность внесения изменений в действующую законодательную базу, публичного обсуждения, проверки и оценки на едином Портале в сети Интернет проектов нормативных правовых актов, в том числе касающихся организации оказания онкологической помощи населению. В настоящее время на данном портале не только эксперт, но и любой желающий может ознакомиться с тем или иным законопроектом на каждой стадии его рассмотрения. Также имеется возможность открытого обсуждения и внесения предложений по улучшению концепции планируемого регулирования или текста документа. Все это способствует вовлечению граждан и профессиональных сообществ в законотворческую деятельность, делает процесс принятия законов более прозрачным.

В последние 5 лет отмечается тенденция увеличения внимания со стороны государства развитию первичного звена здравоохранения. Известно, что на снижение показателей смертности и заболевае-

мости от онкологических заболеваний существенным образом влияет эффективная система первичной медико-санитарной помощи [2]. Указ Президента РФ от 21.07.2020 г. № 474 послужил началом масштабных преобразований в отечественном здравоохранении. 24 декабря 2018 года президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам был утвержден национальный проект «Здравоохранение», в который вошли 8 федеральных проектов, один из которых — «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи».

В ходе исследования выявлена тенденция к увеличению финансирования государством онкологической службы РФ. Суммарно к 2024 году на развитие материально-технической базы учреждений, оказывающих онкологическую помощь планируется выделить 750 000 млн рублей, в том числе с 2021 по 2024 — по 140000 млн руб. ежегодно. Объем выделенных финансовых ресурсов открывает широкие перспективы для развития онкологической помощи и достижения целевых показателей заболеваемости и смертности от ЗНО.

В результате проведенного исследования установлена перспективность развития инновационных технологий, способствующих развитию диагностики онкологических заболеваний, в том числе ранней диагностики. Так, по данным Всемирной Организации Здравоохранения раннее выявление ЗНО способствует снижению смертности и заболеваемости от онкологических заболеваний и позволяет предотвратить около 50% раковых заболеваний. Ганцев Ш.Х. и соавт. (2019 г.) продемонстрировали перспективность новой методики диагностики ЗНО на ранних стадиях посредством иммунохимического анализа сывороток пациентов, основанного на выявлении аутоантител класса IgG к раково-ассоциированным антигенам. По мнению исследователей, несмотря на имеющиеся трудности, данный метод может стать в будущем перспективным, а главное — относительно дешевым инструментом для выявления онкологических заболеваний на ранних стадиях [18]. Самсонов Р.Б. и соавт. (2017 г.) в исследовании, посвященном поиску экзосомальных маркеров рака поджелудочной железы, указывают, что экспрессия белка ЕрСАМ на поверхности экзосом плазмы может являться потенциальным онкомаркером рака поджелудочной железы на ранней стадии, что является особенно важным, так как данный тип рака трудно поддается ранней диагностике и зачастую выявляется на поздних стадиях [1]. Приведенные выше работы показывают перспективность научных исследований с целью поиска методов ранней диагностики онкологических заболеваний.

К настоящему времени в РФ имеется нормативно-правовая база и опыт внедрения в различные типы МО отдельных инструментов и методов бережливого производства. Концепция бережливого производства является предметом активного обсуждения в профессиональной среде организаторов здравоохранения как эффективный инструмент для достижения различных целей в условиях ограниченности ресурсов [5]. Имеются разработанные методические рекомендации, посвященные механизмам и инстру-

ментам внедрения бережливых технологий в деятельность отечественных МО¹². Важность проблемы распространенности онкологических заболеваний, высокие показатели заболеваемости и смертности от ЗНО обуславливают необходимость создания раздела в методических рекомендациях, посвященного использованию бережливых технологий при оказании онкологической помощи населению РФ.

Законодательно в РФ к полномочиям органов государственной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья относится разработка, утверждение и реализация различных программ развития регионального здравоохранения. В настоящее время во многих субъектах РФ помимо федеральных проектов реализуются региональные программы по совершенствованию организации медицинской помощи различным категориям граждан. Так, в Калининградской области на основании инициативы Центра специализированных видов медицинской помощи Правительством области совместно с региональным Министерством здравоохранения принято решение о проведении на территории региона скрининга рака шейки матки¹³. Скрининг включает выполнение ВПЧ-теста мазка шейки матки методом двойного гибридного захвата, определение ВПЧ высокого онкогенного риска (13 типов), а также цитологическое исследование мазка шейки матки у женщин независимо от результатов ВПЧ-теста. Данные пилотные проекты могут быть в дальнейшем использованы на территории других субъектов РФ или всей страны.

Группа ученых из Санкт-Петербурга в 2021 году на базе городской поликлиники смогли путем внедрения методов и инструментов бережливого производства выявить и устранить проблемы при организации обоих этапов диспансеризации для пациентов с подозрением на ЗНО [17]. Результатом данного проекта стало ускорение процесса прохождения индивидуальных программ онкологического скрининга в рамках диспансеризации; сокращение врачебных ошибок при назначении мероприятий онкологического скрининга, а также повышение приверженности пациентов к полному завершению индивидуальных программ онкологического скрининга во время диспансеризации.

Угрозы (Threats)

Не подвергается сомнению тот факт, что на эффективность функционирования системы оказания онкологической помощи населению большое влияние оказывает кадровое обеспечение онкологической службы [11]. При анализе официальных статистических данных было выявлено наличие кадрового дефицита онкологической службы, а также кадрового дефицита и недостаточности материально-технической базы патологоанатомической службы. В частности, по данным федерального ста-

¹² *Методические* рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», 2019, 82 стр.

¹³ *Приказ* Министерства здравоохранения Калининградской области от 23.10.2020 г. № 634 «О проведении ВПЧ-тестирования женского населения 1971-1990 года рождения в рамках пилотного проекта комбинированного скрининга шейки матки в Калининградской области в 2020 году»,

тистического исследования (2020 г.) соотношение штатных должностей врачебного персонала, оказывающего онкологическую помощь, к числу физических лиц врачей, работающих в онкологических учреждениях РФ, составляет 1,5 к 1 (штатных должностей — 15089,5; физических лиц — 10018). В МО РФ, оказывающих онкологическую помощь, в 2021 году работали 10377 онкологов, 648 радиологов и 889 радиотерапевтов. На одного врача-онколога приходится 422 больных со ЗНО [21]. Министерство здравоохранения РФ констатирует, что на февраль 2022 года в МО, оказывающих ПМСП, не хватает порядка 2000 онкологов.

Не меньшее значение для эффективности онкологической помощи имеют кадровые ресурсы патологоанатомической службы и состояние ее материально-технической базы [8]. По данным отраслевого статистического исследования за 2020 год средний коэффициент совместительства по должностям врачей-патологоанатомов был равен 1,92. В целом укомплектованность штата патологоанатомической службы в 2020 г. была равна 78,9% (на 1,7% меньше по сравнению с 2019 г.) [20]. Средний показатель обеспеченности основным технологическим оборудованием за 2020 год составил 43,5%. В частности, обеспеченность станциями для макроскопического изучения и вырезки составила 19,9%, автоматами для проводки карусельного типа 25,2%, станциями для заливки в парафин 36,6%, автоматами для заключения срезов под покровное стекло 9,3%. Более того, если оценить потребность патологоанатомических отделений страны в основном технологическом оборудовании, исчисленную исходя из валовых объемов выполненных работ и рекомендованных норм нагрузки на аппарат с учетом необходимости замены старого оборудования, то на 2020 год она составила 9096 единиц, а за 2020 год в патолого-анатомические отделения страны поступило лишь 548 единиц нового оборудования [20]. Очевидно, что для совершенствования онкологической помощи населению необходимо решение проблем с кадровым обеспечением патологоанатомической службы и с ее материально-техническим обеспечением.

По результатам проведенного анализа можно сделать заключение о том, что в РФ имеется ярко выраженная социально-экономическая разнородность регионов. Проблема неравенства регионов РФ в экономическом и социальном развитии существенным образом сказывается на различии в ресурсном обеспечении, финансировании и, следовательно, на качестве медицинской помощи различных субъектов РФ [4]. В сентябре 2016 года на заседании Совета Безопасности Президент РФ подчеркнул особую важность региональной политики и необходимости выравнивания социально-экономического развития регионов. Основой финансирования здравоохранения РФ являются средства ОМС. Вместе с тем ряд авторов указывают на существенные различия тарифов ОМС на оказание медицинской помощи. Для совершенствования системы оплаты медицинской помощи существенным инструментом может стать оплата в соответствии с КСГ, однако и для нее характерна вышеуказанная проблема [6]. По распространенному среди части экспертов мнению

оплата лечения сходных заболеваний должна быть одинаковой во всех МО, если выполнен соответствующий стандарт, независимо от места получения медицинской помощи. Применительно к онкологической помощи государственной власти РФ при постановке серьезных задач по снижению заболеваемости и смертности от ЗНО необходимо учитывать экономические возможности региональных систем здравоохранения для выполнения поставленных целей.

Пандемия COVID-19 поставила серьезные задачи перед системами здравоохранения всех стран мира. Особенную важность приобрела проблема оказания онкологической помощи в условиях новой коронавирусной инфекции [22]. Экспертами ВОЗ было организовано исследование в 38 государствах-членах Европейского региона, посвященное оказанию медицинской помощи по лечению и профилактике неинфекционных заболеваний в период пандемии COVID-19. Установлено, что в 24 (63%) странах была отменена плановая медицинская помощь, в 23 (61%) — временно приостановлены программы скрининга населения, в 31 (81%) — полностью или частично приостановлено оказание реабилитационной помощи. В Испании, Италии и Нидерландах весной 2020 г. было полностью прекращено оказание онкологической помощи. Профессиональные медицинские сообщества были вынуждены приступить к разработке рекомендаций по организации онкологической помощи в условиях пандемии. Так, Американским Колледжем Хирургов (American College of Surgeons, ACS) было выпущено руководство по сортировке онкологических больных, требующих хирургического лечения. Было предложено разделять эпидемиологические этапы распространения COVID-19 в условиях функционирования МО на 3 фазы, и в соответствии с каждой из фаз проводить тот или иной спектр мероприятий по оказанию онкологической помощи.

Существенным образом на состояние онкологической помощи может сказаться увеличение продолжительности жизни населения РФ. По данным Федеральной службы государственной статистики на 2018 г. уровень продолжительности жизни населения РФ достиг 72,9 лет, увеличившись по сравнению с 2003 годом на 8,1 года. Указом Президента РФ от 21.07.2020 г. № 474 была поставлена серьезная цель: увеличение ожидаемой продолжительности жизни населения РФ до 78 лет к 2030 г. Соответственно, для достижения поставленной задачи Правительство РФ будет использовать все возможные резервы роста продолжительности жизни населения. По прогнозам к 2030 г. число новых случаев онкологических заболеваний увеличится до 26,4 млн. в год, количество летальных исходов составит 17 млн. Одной из важных причин увеличения распространенности ЗНО ученые видят увеличение средней продолжительности жизни, которое наблюдается во многих регионах мира, в том числе и в РФ. Согласно данным мировой статистики, 89% новых случаев ЗНО диагностируется у лиц в возрасте 50 лет и старше, из них 43% — 70 лет и старше, 28% — 60–69 лет и 18% — 50–59 лет. По данным Федерального статистического наблюдения в РФ на диспансерном наблюдении

по поводу ЗНО доля пациентов старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и старше и мужчины 60 лет и старше) составила 65,7% [21]. Увеличение продолжительности жизни населения РФ приведет к увеличению показателей заболеваемости ЗНО, что обуславливает необходимость грамотного стратегического планирования с целью совершенствования деятельности онкологической службы.

В тоже время часть исследователей указывает на то, что показатель заболеваемости ЗНО существенно зависит от уровня организации выявления заболеваний [17]. Нечаева О.Б. акцентирует внимание на том, что форма ФСН № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» не позволяет подсчитать пораженность ЗНО в расчете на численность населения, так как имеют место случаи ЗНО, а не люди, болеющие ЗНО [13]. В существующем порядке регистрации показателей заболеваемости на случаи последние оказываются несколько завышенными, так как из общего числа случаев ЗНО невозможно убрать лиц с зарегистрированными множественными локализациями ЗНО.

Серьезной угрозой для системы здравоохранения РФ может стать неправильный прогноз изменения численности новых случаев ЗНО. Так, Чернобровкина А.Е. установила несоответствие между планируемой численностью женщин для прохождения профилактических осмотров и плановым нормативам, установленным порядками оказания медицинской помощи и программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в различных регионах Северо-Западного Федерального округа [23]. Автор указывает на отсутствие единых подходов к организации и законодательному регулированию проведения онкогинекологического скрининга в различных субъектах РФ.

По-прежнему остаются определенные вопросы к оценке эффективности реализуемых в последние годы различных программ и проектов, а также изменения законодательной базы в данной области. Ряд авторов отмечают относительную стабильность показателей результативности диспансеризации в периоды различной установленной частоты её проведения [23]. В то же время другие исследователи констатируют, что на фоне перевыполнения качественных показателей работы реализации проектов в целом целевое значение основного показателя-индикатора — «смертность от ЗНО», несмотря на реализацию основных заявленных мероприятий, не было достигнуто [13].

Комбинированный анализ

При соотнесении возможностей и сильных сторон нормативно-правовой базы по оказанию онкологической помощи населению установлена необходимость расширения скрининговых программ онкологических заболеваний; разработки и реализации программ повышения квалификации по раннему выявлению онкологических заболеваний среди специалистов первичного звена; широкого внедрения научных достижений в развитие ранней диагностики ЗНО, внесения данных высокотехнологичных методов диагностики в государственные гарантии оказания бесплатной медицинской помощи населению; внесения в стандарт оснащения МО,

участвующих в оказании онкологической помощи, соответствующих технических средств, необходимых для проведения качественных телемедицинских консультаций.

При соотнесении сильных сторон и возможных угроз существующей нормативно-правовой базы в области оказания онкологической помощи населению необходимо увеличить количество мест, финансируемых из средств Федерального бюджета на обучение по программам ординатуры по профилю «онкология», «патологическая анатомия», «рентгенология». Рассмотрение возможности осуществления стимулирующих выплат врачам приоритетных, дефицитных специальностей, связанных с онкологической помощью (онкологи, рентгенологи, патологоанатомы). Необходимо законодательное закрепление порядков оказания дистанционной медицинской помощи по профилю онкология и разработка клинических рекомендаций, посвященных дистанционному оказанию онкологической помощи; создание и апробация модели виртуальной клиники по оказанию онкологической помощи в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки (в дальнейшем возможно использовать данную модель для частичной разгрузки онкологической службы и повышения пациент-ориентированности онкологической помощи); создание специальных выездных онкологических бригад с обслуживанием пациентов на дому.

При рассмотрении слабых сторон и возможностей нормативно-правовой базы по организации оказания онкологической помощи необходимо развивать материально-техническую базу МО 1 и 2 уровня для обеспечения возможности прохождения полного комплекса обследования в одной организации. Необходима разработка и внедрение НПА (методические письма Минздрава, разъяснения ФФОМС, ТФОМС) касательно кодирования онкологических заболеваний и их осложнений по МКБ, разработка методических рекомендаций, посвященных использованию бережливых технологий при оказании онкологической помощи населению РФ, разработка и внедрение профессиональных программ повышения квалификации «Использование бережливых технологий при оказании онкологической помощи», создание и внесение одноименного учебного модуля в курс онкологии для высших учебных заведений для студентов, обучающихся по программам высшего профессионального образования «лечебное дело» и «педиатрия», а также для лиц, обучающихся по программам ординатуры по специальности «онкология», «организация здравоохранения и общественное здоровье».

При оценке возможных угроз и слабых сторон нормативно-правовой базы по оказанию онкологической помощи установлена необходимость закрепления на законодательном уровне системы оказания онкологической помощи и правил маршрутизации онкологических пациентов в условиях пандемии, необходимо создание резервов материально-технической базы МО, рассмотрение возможности создания резервных фондов на оказание онкологической помощи в случае дестабилизации экономической ситуации, обеспечение равного доступа

пациентов различных регионов РФ к онкологической помощи, расширение программ профилактической работы с населением, в том числе по месту работы, по месту проживания с целью уменьшения воздействия модифицируемых факторов риска на развитие онкологических заболеваний.

Заключение

Проведенный анализ позволил установить, что действующая нормативно-правовая база по оказанию онкологической помощи населению наряду с сильными сторонами, такими как: четкое законодательное закрепление объема, сроков оказания онкологической помощи, порядка диспансеризации взрослого населения с онкологическими заболеваниями, создание отдельного федерального проекта, посвященного онкологической помощи и др., имеет ряд ограничений. Так, имеются проблемы с кодированием онкологических заболеваний по МКБ, недостаточность развития материально-техническая база МО, оказывающих онкологическую помощь, а система маршрутизации пациентов с ЗНО не является оптимальной. При принятии управленческих решений в области организации онкологической помощи следует учитывать влияние факторов внешней среды — возможностей и угроз.

В ходе исследования установлено, что существенными возможностями, которые можно использовать для совершенствования правовых основ оказания медицинской помощи людям с ЗНО являются: возможность открытого обсуждения и внесения предложений по улучшению концепции планируемого регулирования или текста документа, посвященного онкологической помощи, на едином портале проектов нормативных правовых актов в сети Интернет. Важным ресурсом является увеличившееся в 2019 г. финансирование онкологической службы. Кроме того, активно внедряемая в отечественную систему здравоохранения концепция бережливого производства может стать эффективным инструментом совершенствования системы оказания онкологической помощи населению.

Необходимо учитывать возможные угрозы и факторы, которые могут оказать существенное влияние на медицинскую помощь пациентам с ЗНО, среди которых можно выделить: влияние инфекционных заболеваний (COVID-19), тенденция увеличения продолжительности жизни населения РФ, а также существующий кадровый дефицит онкологической службы.

Таким образом, SWOT-анализ позволил детально изучить внутреннюю (силы, слабости) и внешнюю (возможности и угрозы) среду нормативно-правовой базы по оказанию медицинской помощи пациентам с новообразованиями. Сформированные по результатам исследования рекомендации могут быть использованы при осуществлении стратегического планирования развития онкологической помощи населению РФ.

Список литературы / References

1. Анализ циркулирующих экзосом — новый метод ранней и дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы / Р.Б. Самсонов, Ю.В. Чебуркин, А.В. Смирнова, Г.Г. Варванина, Л.В. Винокурова, Е.А. Дубцова, М.А. Агафонов, Д.С. Бордин, А.В. Малек

// Российский биотерапевтический журнал. — 2017. — Т. 16. №. S1. — С. 69-70. [Analysis of circulating exosomes — a new method for early and differential diagnosis of pancreatic cancer / R.B. Samsonov, Yu.V. Cheburkin, A.V. Smirnova, G.G. Varvanina, L.V. Vinokurova, E.A. Dubtsova, M.A. Agafonov, D.S. Bordin, A.V. Malek // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy, 2017, vol. 16, no. S1. pp.69-70. (In Russian)]

2. Врачебные кадры поликлиники как индикатор качества человеческих ресурсов в здравоохранении / В.П. Панов, М.В. Авдеева, Д.Л. Логунов, В.Н. Филатов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2017. — Т. 9. № 3. — С. 97-101. [Medical personnel of the polyclinic as an indicator of the quality of human resources in healthcare / V.P. Panov, M.V. Avdeeva, D.L. Logunov, V.N. Filatov // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova = Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 2017, vol. 9, no. 3, pp. 97-101. (In Russian)]

3. Ворошина Н.В. Недостаточность своевременности и эффективности диагностики злокачественных новообразований визуальных локализаций женской репродуктивной системы / Н.В. Ворошина, А.В. Важенин, Ю.А. Тюков // Сибирский научный медицинский журнал. — 2020. — № 40 (2). — С. 98-103. [Voroshina N.V. Lack of timeliness and efficiency in diagnosing malignant neoplasms of visual localizations of the female reproductive system / N.V. Voroshina, A.V. Vazhenin, Yu.A. Tyukov // Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal, 2020, no. 40 (2), pp. 98-103. DOI: 10.15372/SSMJ20200214. (In Russian)]

4. Куликов Н.И. Различия в социально-экономическом развитии регионов России: оценка и реалии выравнивания / Н.И. Куликов, А.Н. Куликов // Региональная экономика: теория и практика. — 2017. — № 13. — С. 1239-1257. [Kulikov N.I. Differences in the socio-economic development of Russian regions: assessment and the realities of alignment / N.I. Kulikov, A.N. Kulikov // Regional'naya ekonomika: teoriya i praktika = Regional Economics: Theory and Practice, 2017, no. 13, pp. 1239-1257. (In Russian)]

5. Курмангулов А.А. Основные правила пространственного размещения навигации в медицинской организации, оказывающей помощь при стоматологических заболеваниях / А.А. Курмангулов, Д.В. Крошка, Е.А. Булычева // Институт стоматологии. — 2021. — № 3 (92). — С. 66-68. [Kurmangulov A.A. Basic Rules for the Spatial Placement of Navigation in a Medical Organization Providing Care for Dental Diseases / A.A. Kurmangulov, D.V. Kroshka, E.A. Bulycheva // Institut stomatologii = Institute of Dentistry, 2021, no. 3 (92), pp. 66-68. (In Russian)]

6. Ланг А.А. Проблематика система финансирования здравоохранения. Пути исхода / А.А. Ланг // E-Scio. — 2021. — № 2 (53). — С. 84-97. [Lang A.A. Issues of the health care financing system. Ways of Exodus / A.A. Lang // E-Scio, 2021, no. 2 (53), pp. 84-97. (In Russian)]

7. Ломаков С.Ю. Профессиональный взгляд врачей на совершенствование организации лучевых исследований онкологическим пациентам / С.Ю. Ломаков // Исследования и практика в медицине. — 2020. — № 7(3). — С. 127-135. [Lomakov S.Yu. Professional view of doctors on improving the organization of radiation studies for oncological patients / S.Yu. Lomakov // Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and practice in medicine, 2020, no. 7(3), pp. 127-135. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-13. (In Russian)]

8. Лопаткина А.А. Роль морфологического исследования в диагностике рака молочной железы / А.А. Лопаткина, И.Н. Шадрин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2020. — № 10 (2). — С. 67-68. [*Lopatkina A.A. The role of morphological research in the diagnosis of breast cancer / A.A. Lopatkina, I.N. Shadrin // Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences, 2020, no. 10 (2), pp. 67-68. (In Russian)*]

9. Маршрутизация пациентов при подозрении на онкологическое заболевание по принципу бережливого производства / О.В. Дурегина, Е.В. Анисифорова, Е.В. Антонова, Л.П. Авраменко // Медицинская наука и образование Урала. — 2019. — Т. 20. № 2. — С. 79-82. [*Routing of patients with suspected oncological disease according to the principle of lean production / O.V. Duregina, E.V. Anisiforova, E.V. Antonova, L.P. Avramenko // Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical Science and Education of the Urals, 2019, vol. 20, no. 2, pp. 79-82. (In Russian)*]

10. Медицинская статистика: верно ли мы оцениваем показатели смертности от онкологических заболеваний? / Ш.Х. Ганцев, О.В. Зайратьянц, Р.А. Рустамханов, К.Ш. Ганцев, О.Н. Липатов, Ш.Р. Кыргалин, Р.С. Суфияров // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2019. — № 63 (2). — С. 108-112. [*Medical statistics: do we correctly estimate mortality rates from cancer? / Sh.Kh. Gantsev, O.V. Zairatyants, R.A. Rustamkhanov, K.Sh. Gantsev, O.N. Lipatov, Sh.R. Kzyrgalin, R.S. Sufiyarov // Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii = Healthcare of the Russian Federation, 2019, no. 63 (2), pp. 108-112. DOI: 10.18821/0044-197X-2019-63-2-108-2. (In Russian)*]

11. Муханова И.Ф. Организация онкологической помощи больным со злокачественными новообразованиями в Российской Федерации / И.Ф. Муханова // Оренбургский медицинский вестник. — 2017. — № 5 (17). — С. 64-67. [*Mukhanova I.F. Organization of oncological care for patients with malignant neoplasms in the Russian Federation / I.F. Mukhanova // Orenburgskiy meditsinskiy vestnik = Orenburg Medical Bulletin, 2017, no. 5 (17), pp. 64-67. (In Russian)*]

12. Найговзина Н.Б. Совершенствование медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями в рамках Приоритетного национального проекта «Здоровье» / Н.Б. Найговзина, В.Б. Филатов, М.А. Патрушев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2020. — № 28(2). — С. 216-221. [*Naigovzina N.B. Improving medical care for patients with cancer in the framework of the Priority National Project "Health" / N.B. Naigovzina, V.B. Filatov, M.A. Patrushev // Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of social hygiene, health care and the history of medicine, 2020, no. 28(2), pp. 216-221. (In Russian)*]

13. Нечаева О.Б. Оценка оказания медицинской помощи при онкологических заболеваниях в России / О.Б. Нечаева // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2020. — № 1. — С. 246-266. [*Nechaeva O.B. Evaluation of medical care for oncological diseases in Russia / O.B. Nechaeva // Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Modern problems of healthcare and medical statistics, 2020, no. 1, pp. 246-266. DOI: 10.24411/2312-2935-2020-00018. (In Russian)*]

14. Осипова Я.А. Применение методики SWOT-анализа при обосновании управленческих решений / Я.А. Осипова // Экономика и бизнес: теория и практика. — 2019. — № 5-2. — С. 176-180. [*Osipova Ya.A. Application of the methodology of SWOT-analysis in substantiation of managerial deci-*

sions" / Ya.A. Osipova // Ekonomika i biznes: teoriya i praktika = Economics and business: theory and practice, 2019, no. 5-2, pp. 176-180. DOI: 10.24411/2411-0450-2019-1065. (In Russian)]

15. Особенности маршрутизации пациентов и применения процессного подхода в онкологической службе на региональном уровне / Р.А. Мурашко, С.Н. Алексеенко, А.А. Кошкарров, Л.Г. Тесленко, М.А. Корогод, И.Т. Рубцова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2021. — № 28(1). — С. 84-102. [*Features of patient routing and application of the process approach in the oncological service at the regional level / R.A. Murashko, S.N. Alekseenko, A.A. Koshkarov, L.G. Teslenko, M.A. Korogod, I.T. Rubtsova // Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin, 2021, no. 28(1), pp. 84-102. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-84-102. (In Russian)*]

16. Практические проблемы организации и оплаты медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в рамках обеспечения качества и безопасности медицинской помощи: экспертное мнение / И.А. Железнякова, М.В. Авксентьева, А.А. Березников, Н.А. Каменская, А.А. Федоров, А.В. Петровский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2020. — № 1 (39). — С. 43-47. [*Practical problems of organizing and paying for medical care for patients with oncological diseases in the framework of ensuring the quality and safety of medical care: expert opinion / I.A. Zhelezyankova, M.V. Avksent'eva, A.A. Bereznikov, N.A. Kamenskaya, A.A. Fedorov, A.V. Petrovsky // Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical technologies. Evaluation and choice, 2020, no. 1 (39), pp. 43-47. (In Russian)*]

17. Применение бережливых технологий для оптимизации онкологического скрининга при диспансеризации определённых групп взрослого населения / А.А. Команенко, М.В. Авдеева, Т.Ю. Гарифуллин, В.Н. Филатов // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). — 2021. — Т. 6, № 6-2. — С. 145-153. [*Application of thrifty technologies to optimize oncological screening during medical examination of certain groups of the adult population / A.A. Komanenko, M.V. Avdeeva, T.Yu. Garifullin, V.N. Filatov // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal), 2021, vol. 6, no. 6-2, pp. 145-153. DOI 10.29413/ABS.2021-6.6-2.15. (In Russian)*]

18. Ранняя иммунохимическая диагностика рака. Прототип метода / Ш.Х. Ганцев, А.И. Пухаленко, А.А. Романюха, И.А. Чулина, А.Н. Чулин, А.Б. Полетаев // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2019. — Т. 1. № 3. — С. 58-62. [*Early immunochemical diagnosis of cancer. Method prototype. / Sh.Kh. Gantsev, A.I. Pukhalenko, A.A. Romanyukha, I.A. Chulina, A.N. Chulin, A.B. Poletaev // Fizicheskaya i rehabilitatsionnaya meditsina, meditsinskaya rehabilitatsiya = Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation, 2019, vol. 1, no. 3, pp. 58-62. (In Russian)*]

19. Ресурсное обеспечение медицинских организаций, оказывающих помощь по профилю «Онкология» / О.Б. Нечаева, И.Б. Шикина, И.Ю. Чухриенко, А.Ю. Михайлов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2019. — № 2. — С. 269-279. [*Resource support of medical organizations providing assistance in the field of "Oncology" / O.B. Nechaeva I.B., Shikina, I.Yu. Chukhrienko, A.Yu. Mikhailov // Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Modern problems of healthcare and medical statistics, 2019, no. 2, pp. 269-279. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-00042. (In Russian)*]

20. *Состояние* и основные задачи развития патолого-анатомической службы Российской Федерации: Отраслевое статистическое исследование за 2020 год / Под ред. Франка Г.А., Стародубова В.И. Минздрав России. — 2021. 95 с. [*The state and main tasks of the development of the pathological and anatomical service of the Russian Federation: an industry statistical study for 2020* / Ed. Franka G.A., Starodubova V.I. Ministry of Health of Russia, 2021. 95 pages. (In Russian)]

21. *Состояние* онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — илл. — 239 с. [*The state of oncological care for the population of Russia in 2019* / Ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. — M.: MNIOI im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITs Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020. — ill. — 239 p. (In Russian)]

22. *Фадеева Е.В.* Онкологическая помощь в условиях пандемии COVID-19 / Е.В. Фадеева // Социологическая

наука и социальная практика. — 2021. — № 9 (1). — С. 61–73. [*Fadeeva E.V.* Cancer care during the COVID-19 pandemic / E.V. Fadeeva // *Sotsiologicheskaya nauka i sotsial'naya praktika = Sociological science and social practice*, 2021, no. 9 (1), pp. 61–73. (In Russian)]

23. *Чернобровкина А.Е.* Реализация скрининга злокачественных новообразований органов женской половой сферы в Северо-Западном Федеральном округе / А.Е. Чернобровкина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2022. — № 1. — С. 563–577. [*Chernobrovkina A.E.* Implementation of screening for malignant neoplasms of the female genital organs in the Northwestern Federal District / A.E. Chernobrovkina // *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki = Modern problems of health care and medical statistics*, 2022, no. 1, pp. 563–577. DOI 10.24412/2312-2935-2022-1-563-577. (In Russian)]

Контакты: Курмангулов Альберт Ахметович, Россия, 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54. E-mail: 79091810202@yandex.ru, +7-909-181-02-02.

Сведения об авторах

Курмангулов Альберт Ахметович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>, SPIN-код: 1443-3497.

Задоркина Татьяна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры организации общественного здоровья и здравоохранения. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2905-2635>, SPIN-код: 8060-8830.

Кононыхин Алексей Андреевич — ординатор кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9404-712X>, SPIN-код: 5183-1302.

Лялина Людмила Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>, SPIN-код: 2213-9023.

Материал поступил в редакцию 27.03.2023

Курмангулов А.А., Задоркина Т.Г., Кононыхин А.А., Лялина Л.В. Перспективы совершенствования организации оказания онкологической помощи на основе SWOT-анализа действующего законодательства (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 86–96. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_86

PROSPECTS FOR IMPROVING THE ORGANIZATION OF ONCOLOGICAL CARE ON THE BASIS OF THE SWOT-ANALYSIS OF THE CURRENT LEGISLATION (REVIEW)

A.A. Kurmangulov^{1,2}, T.G. Zadorkina³, A.A. Kononykhin¹, L.V. Lyalina^{4,5}

¹ Tyumen State Medical University. Russia, 625023, Tyumen, Odesskaya street, 54

² Tyumen Cardiology Research Center — branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. Russia, 625026, Tyumen, Melnikaita street, 111

³ Immanuel Kant Baltic Federal University. Russia, 236041, Kaliningrad, A. Nevskogo street, 14

⁴ Saint-Petersburg Pasteur Institute. Russia, 197101, Saint-Petersburg, Mira street, 14

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky prospect, 47

Abstract

The article presents the results of a scientific review on the methodology of the SWOT analysis of the current regulatory framework for the provision of oncological care to the population of the Russian Federation and develops recommendations for its improvement in order to reduce the incidence and mortality from malignant neoplasms. In the course of the SWOT analysis, the strengths, weaknesses, as well as opportunities and threats of the current regulatory framework for the provision of oncological care to the population were identified. The procedure for providing medical care to the population in case of oncological diseases is considered thoroughly. The following federal projects was analyzed: "Fight against oncological diseases", "Creation of the single digital circuit in healthcare based on the Unified State Health Information System", "Provision of medical organizations with qualified personnel". The state of resource support of the oncological service was studied, as well as the features of payment for oncological care and coding of oncological diseases in accordance with the international statistical classification of diseases and health-related problems.

Key words: neoplasm, cancer care, strategic planning, register, lean production, national project, personnel shortage.

Contacts: Albert Kurmangulov, Russia, 625023, Tyumen, Odesskaya str., 54. E-mail: 79091810202@yandex.ru, +7-909-181-02-02.

Information about authors:

Albert Kurmangulov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health and Health. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0850-3422>, SPIN-code: 1443-3497.

Tatyana Zadorkina — MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health and Health. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2905-2635>, SPIN- code: 8060-8830.

Aleksey Kononykhin — MD, ordinator of the Department of Internal Diseases, Polyclinic Therapy and Family Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9404-712X>, SPIN- code: 5183-1302.

Liudmila Lyalina — MD, PhD, D.Sc. Professor. Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, professor of the Department of Epidemiology, Parasitology and Dezinfectology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>, SPIN-code: 2213-9023.

Accepted 27.03.2023

Kurmangulov A.A., Zadorkina T.G., Kononykhin A.A., Lyalina L.V. Prospects for improving the organization of oncological care on the basis of the SWOT-analysis of the current legislation (review) // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 86–96. (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_86.eng

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕСТА ТРОМБОДИНАМИКА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИ-ХА АКТИВНОСТИ

О.Н. Старцева¹, Т.В. Вавилова^{1,2}, В.И. Корнев¹, Н.Н. Зыбина¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ. Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Реферат

Введение. Низкомолекулярные гепарины широко используются для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. В широкой практике они применяются без лабораторного контроля. Однако существуют клинические ситуации, в которых оценка их действия необходима для обеспечения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии. Проблема лабораторного контроля действия гепаринов до настоящего времени окончательно не решена в связи с отсутствием влияния на скрининговые исследования гемостаза, неопределенностью использования интегральных тестов в сравнении с измерением анти-Ха определения анти-Ха активности в плазме пациентов многопрофильного стационара, получающих терапию гепаринами.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 пациентов в возрасте от 37 до 69 лет, с диагнозами острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения. Все пациенты получали антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами в лечебных дозах в зависимости от массы тела. Определение анти-Ха активности проводили на автоматическом коагулометре (Instrumentation Laboratory Company, Италия), определение параметра скорости роста сгустка в тесте тромбодинамика проводили с использованием системы диагностической лабораторной («Гемакор», Россия). Кровь на исследование забирали в двух точках — на пике действия препарата (через 3-4 часа), и на исходе (перед очередной инъекцией) действия препарата. Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Значения рекомендованного диапазона анти-Ха активности на пике действия препарата были достигнуты у 30 пациентов, а у 10 пациентов не достигали нижнего предела диапазона, что могло отражать недостаточный эффект препарата. У 6 из 10 пациентов, не достигших нижней границы терапевтических значений по анти-Ха активности, наблюдалось увеличение параметра скорости роста сгустка в тесте тромбодинамика выше верхней границы рекомендованного диапазона, у остальных 4-х пациентов скорость роста сгустка была в пределах рекомендованного диапазона.

Заключение. Тест тромбодинамика может служить дополнительным методом в оценке формирования ответа на введение низкомолекулярных гепаринов и в случае отсутствия возможности определения анти-Ха активности ориентировать клинициста в отношении эффекта антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: анти-Ха активность, тромбодинамика, мониторинг антикоагулянтной терапии.

Введение

Выбор лекарственных средств для лечения состоявшегося тромбоза или его профилактики основывается на понимании механизмов функционирования системы гемостаза. При венозных и внутрисердечных тромбозах требуется применение антикоагулянтных препаратов, воздействующих на плазменные факторы свертывания крови — белки, последовательная активация которых приводит в конечном итоге к образованию фибринового тромба. Прерывание этой физиологической цепочки обеспечивает предупреждение тромбообразования, хотя и несет в себе риски геморрагических осложнений [1, 3, 14, 15].

Часто используемой группой препаратов являются гепарины — нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ) и их рекомбинантный аналог — фондапаринукс. Для принятия обоснованного терапевтического решения, направленного на минимизацию риска тромбозов и кровотечений, могут быть полезны методы

лабораторного контроля, позволяющие оценить степень выраженности нарушений гемостаза не только в одномоментной оценке эффекта антикоагулянтов, но и в динамике наблюдений за пациентами [4,5,10].

Выбор метода лабораторного контроля антикоагулянтной терапии (АКТ) определяется многими факторами: фармакологическим действием, шириной терапевтического окна, фармакокинетикой, индивидуальной чувствительностью, клинической доказательной базой, а также информативностью лабораторных методов, их чувствительностью и специфичностью. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики конкретного препарата диктуют время выполнения контрольных лабораторных тестов и алгоритм интерпретации полученных в определенной временной точке лабораторных данных [6,7,13].

Лабораторный контроль действия НМГ представляет собой серьезную проблему, так как НМГ угнетают преимущественно активированный фактор X свертывания крови (FXa), практически не

влияя на скрининговые лабораторные тесты. Ингибирующее влияние на фактор Ха отражает лабораторное исследование анти-Ха активности. Однако, несмотря на высокую чувствительность [15], этот метод имеет узкую патофизиологическую платформу: он не оценивает комплексно свертывание крови, а измеряет изолированно ингибирование одного фактора Ха. Стандартно используемое для контроля эффективности терапии определение анти-Ха активности характеризует лишь наличие вещества, ингибирующего активность фактора Ха, но не отражает степень гипокоагуляции в целом.

С этой точки зрения может быть полезен один из интегральных тестов — тест тромбодинамика и один из его параметров — скорость роста сгустка (V , мкм/мин) [2]. Результаты проведенных ранее клинических исследований позволили определить целевые диапазоны данного параметра скорость роста сгустка, в рамках которых риск тромботических и геморрагических осложнений при проведении АКТ минимален. По данным группы авторов [2,6,7,13,14], отмечена высокая чувствительность параметра V к минимальной концентрации НМГ в плазме.

Цель

Сравнительный анализ результатов интегрального теста тромбодинамика и определения анти-Ха активности в плазме пациентов многопрофильного стационара, получающих терапию НМГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 40 пациентов с кардиальной и цереброваскулярной патологией в возрасте от 37 до 69 лет, находившихся на лечении в отделениях кардиологии и неврологии «ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России» (далее «ВЦЭРМ») с диагнозом острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения. Все пациенты получали антикоагулянтную терапию НМГ в лечебных дозах в зависимости от массы тела.

Для проведения лабораторных исследований использовали пробу крови, полученную пункцией локтевой вены в вакуумную пробирку с цитратом натрия в концентрации 3,2% после сброса первой порции крови. Отобранную после центрифугирования при 1600g в течение 15 минут плазму использовали для определения анти-Ха активности, которое проводили на автоматическом коагулометре АСТ TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, Италия) хромогенным методом; результаты выражали в МЕ/мл.

Исследование теста тромбодинамика выполняли из плазмы, приготовленной согласно рекомендациям производителя. Оценивался параметр скорость роста сгустка (V , мкм/мин) с использованием оригинальных реагентов и системы диагностической лабораторной «Регистратор Тромбодинамики — Т2» (ООО «Гемакор», г. Москва, Россия).

Лабораторные исследования проводили в двух точках — на пике действия препарата (через 3-4 часа) и на исходе (перед очередной инъекцией) действия препарата.

Пациентам вводились различные препараты из группы НМГ: терапию эноксапарином натрия получал 31 пациент (79%), дальтепарином натрия — 5 пациентов (11%) и надропарином кальция — 4 па-

циента (10%). Отсутствие различий в результатах, полученных как в тесте тромбодинамика, так и при определении анти-Ха активности у пациентов после введения указанных препаратов позволило объединить данные для дальнейшего анализа.

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладного пакета программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные характеристики признаков были представлены медианой (Me) и квартилями [Q25—Q75]. Для сравнений независимых групп и выявления между ними различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали метод корреляционного анализа Спирмена. Пороговое значение статистической значимости принято для $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты измерений параметра скорости роста сгустка и определение анти-Ха активности представлены в таблице 1.

Медиана и межквартильный интервал значения параметра скорости роста сгустка (V мкм/мин) на пике действия препарата составили 10,1 [7,9;12,1] мкм/мин. При этом 32 пациента (80%) имели результат в рекомендованном диапазоне 7–14 мкм/мин [2], 4 пациента (10%) — ниже и 4 пациента (10%) — выше рекомендованного терапевтического окна, что могло создавать риски тромбозов или геморрагических осложнений.

Анти-Ха активность действия НМГ рекомендуется поддерживать на уровне 0,5-1,1 МЕ/мл, а по данным некоторых авторов, она не должна превышать 1,5 МЕ/мл, в противном случае существенно повышается риск кровотечений [1, 2, 14, 15]. В нашем исследовании значения в рекомендованном диапазоне 0,5-1,1 МЕ/мл были достигнуты у 30 пациентов (75%), а у 10 пациентов (25%) не достигало предела нижнего диапазона, что могло отражать недостаточный эффект препарата. Превышение терапевтического интервала анти-Ха активности не отмечено ни у одного пациента. У 4 из 10 пациентов, не достигших нижней границы терапевтических значений по анти-Ха активности, наблюдалось увеличение параметра скорости роста сгустка в тесте тромбодинамика выше верхней границы рекомендованного диапазона, у 6 пациентов скорость роста сгустка была в пределах рекомендованного диапазона (7-14 мкм/мин). Для определения минимальной суточной активности препарата и оценки риска тромботических осложнений представляется целесообразным выполнить анализ в зоне минимального эффекта действия препарата, непосредственно перед очередной инъекцией (финальная точка) [6, 13, 14]. В финальной точке параметр скорости роста сгустка у 4 пациентов (10%) был ниже 13 мкм/мин, у 31 пациента (78%) параметр находился в области рекомендованного диапазона и у 5 пациентов (12%) в области, выше 23 мкм/мин.

В литературе нет четких критериев определения интервалов анти-Ха активности на исходе действия препарата, по данным авторов, минимальное значение (перед следующей инъекцией) для различных популяций пациентов в ходе терапии должен составлять 0,3-0,6 МЕ/мл, а для профилактического

применения 0,2-0,6 МЕ/мл [1,3,5,11]. По данным некоторых авторов, способность НМГ развить анти-тромботический эффект достигается только если значение анти-Ха активности больше 0,6 МЕ/мл [11]. По результатам определения анти-Ха активности в финальной точке, мы увидели, что 37 пациентов (93%) сохраняли активность анти-Ха в пределах 0,1-0,6 МЕ/мл, у 3-х пациентов (7%) концентрация анти-Ха активности была ниже 0,1 МЕ/мл, у этих пациентов по тесту тромбодинамика регистрировалась скорость роста сгустка выше рекомендованного диапазона для данного вида терапии.

При сравнительном анализе результатов мы обнаружили статистически значимые отличия между данными, полученными на пике и исходе действия препарата, что вполне закономерно (таблица 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых параметров с рекомендованным диапазоном на пике и исходе лечения НМГ (Me [Q25:Q75])

Table 1. Comparative characteristics of the studied parameters with recommended range at the peak and at the end of LMWH treatment (Me [Q25:Q75])

	V мкм/мин / V μm/min		Анти -Ха-активность МЕ/мл / anti-Xa activity IU/ml	
	Пик / peak	Исход / end	Пик / peak	Исход / end
Пациенты / Patients	11,1 [7,9;12,1]	21,4 [15,3;22,9]*	0,57 [0,44;0,69]	0,17 [0,1;0,23]*
Рекомендованный диапазон / Recommended range	7-14	13-23	0,5-1,1	-

Примечание — *p-уровень значимости при сравнении групп на пике и исходе действия препарата (p=0,000)

Note — *p-value for comparison in groups at the peak and at the end of drug effect (p=0,000)

При сравнительном корреляционном анализе скорости роста сгустка V (мкм/мин) в тесте тромбодинамика и анти-Ха активности (МЕ/мл) выявлены сильные обратные корреляционные связи между двумя параметрами как на пике действия препарата $r=-0,5$ ($p=0,001$), так и на исходе его действия $r=-0,8$ ($p=0,001$).

Соотношение фармакологического действия НМГ, измеренного по анти-Ха активности, и интегрального эффекта по тесту ТД продемонстрировано на рисунке 1.

Пик действия препаратов полностью соответствует пику снижения коагуляционного потенциала и снижению скорости роста сгустка при использовании в качестве триггера тканевого фактора согласно патогенетической платформе технологии выполнения ТД.

Следует заметить, что отсутствие необходимости лабораторного контроля, которое является одним из преимуществ препаратов НМГ, не исключает оценки состояния системы гемостаза с периодичностью и в объеме, который определяет клиническая ситуация [3,5,11]. По результатам данных мета-анализа, проведенного в 2020 году коллективом авторов [15], опреде-

ление анти-Ха активности в финальной точке может быть более подходящим для пациентов, получающих НМГ для профилактики ВТЭО, чем пиковый уровень.

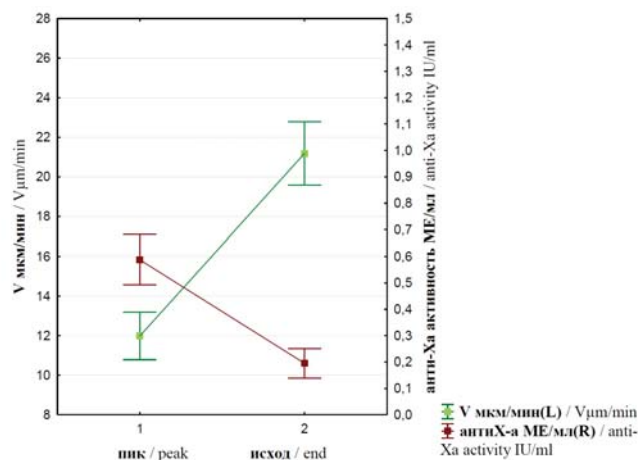


Рисунок 1. Показатели анти-Ха активности и скорости роста сгустка (V) на пике и исходе действия НМГ

Figure 1. Levels of anti-Xa activity and clot growth velocity (V) at the peak and at the end of LMWH effect

В данной работе проведен сравнительный анализ метода тромбодинамика с высокочувствительным и специфичным для фармакологической группы НМГ методом определения анти-Ха активности на автоматическом коагулометре. Продемонстрирована хорошая корреляция данных показателей в соответствии с фармакокинетической кривой. С целью возможной взаимозаменяемости и формирования надежной отечественной базы реагентов. В дальнейшем представляет интерес проведение исследования по валидации метода определения анти-Ха активности отечественных и зарубежных производителей реагентов.

Заключение

Один из параметров теста тромбодинамика — скорость роста сгустка отражает закономерные суточные колебания коагуляционного потенциала в зависимости от фармакокинетики действия НМГ.

Динамика изменений параметра скорости роста сгустка соответствует динамическим изменениям анти-Ха активности в ходе суточного мониторинга со снижением скорости на пике действия препарата.

Тест тромбодинамика может служить дополнительным методом в оценке формирования ответа на введение НМГ и в случае отсутствия возможности определения анти-Ха активности ориентировать клинициста в отношении эффекта антикоагулянтной терапии.

Список литературы / References

1. *Антикоагулянты: методы контроля дозы и ингибиторы* / В.О. Бицадзе, Е.В. Слуханчук, Д.К. Хизроева, М.В. Третьякова, В.И. Цибизова, Н.Р. Гашимова, И.А. Накаидзе, И. Элалами, Гри Жю-К., А.Д. Макацария / Акушерство, Гинекология и Репродукция. — 2020. — Т. 16, № 2. — С. 158-175. [Anticoagulants: dose control methods and inhibitors / V.O. Bit-

sadze, E.V. Slukhanchuk, D.K. Khizroeva, M.V. Tretyakova, V.I. Tsbizova, N.R. Gashimova, I.A. Nakaidze, I. Elalami, Gri Zhyu-K., A.D. Makatsariya // *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020, Vol. 16, no. 2, pp. 158-175. (in Russian)]

2. *Аттаулаханов Ф.И.* Новые представления о свертывании крови / Ф.И. Аттаулаханов, А.Г. Румянцев // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2018. — Т.5, — №3. С. 13-22. [*Attaulakhanov F.I.* New concepts of blood clotting / F.I. Attaulakhanov, A.G. Romyancev // *Rossiyskiy jurnal Detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2018, V. 5, no. 3, pp. 13-22. (in Russian)]

3. *Буланов А.Ю.* Новая коронавирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас / А.Ю. Буланов, Е.В. Ройтман // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2020. — №2. — С.11-18. [*Bulanov A.Yu.* Heparin inhalation in patients with new coronavirus infection (review) / A.Yu. Bulanov, E.V. Roitman // *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2020, no.2, pp. 11-18. (in Russian)]

4. *Возможности* глобальных тестов оценки системы гемостаза в прогнозировании венозных тромбоэмболических осложнений в хирургической практике / Г.И. Деметьева, К.В. Лобастов, В.Б. Скопинцев, Л.А. Лаберко // *Журнал Флебология*. — 2019. — №4. — С.27-38. [*Possibilities of global tests for assessing the hemostasis system in predicting venous thromboembolic complications in surgical practice / G.I. Dementieva, K.V. Lobastov, V.B. Skopintsev, L.A. Laberko // Jurnal Flebologiya = Journal of Flebology*, 2019, no.4, pp.27-38. (in Russian)]

5. *Временные* методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7. (03.06.20). Министерство здравоохранения Российской Федерации. — 2020. — 166 с. [*Provisional Guidelines for Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection (COVID-19)*. Revision 7 dated of June 3rd, 2020. Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 166 p. (in Russian)]

6. *Гущин Д.К.* Оценка эффективности традиционной тромбопрофилактики у пациентов после унивентрикулярной коррекции методом тромбодинамика / Д.К. Гущин, А.А. Купряшов, М.М. Зеленикин // *Новости сердечно-сосудистой хирургии*. — 2018. — №1. — С.16-23. [*Gushchin D.K.* Effectiveness evaluation of conventional thromboprophylaxis in patients after univentricular repair by the thrombodinamics method / D.K. Gushchin, A.A. Kupryshov, M.M. Zelenkin // *Novosti serdechno-sosudistoy khirurgii = Cardiovascular surgery news*. 2018, no.1, pp.16-23. (in Russian)]

7. *Метод* пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Т.Ю. Пенская, О.В. Груздева, И.И. Жидкова, А.Г. Неешпапа, О.Л. Барбараш // *Журнал Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2020. — Т. 9, — № 4. -С.12-20. [*Spatial thrombodinamics as a tool for monitoring the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with pulmonary embolism / S.A. Berns, E.A. Shmidt, T.Yu. Penskaya, O.V. Gruzdeva, I.I. Zhidkova, A.G. Neeshpapa, O.L. Barbarash // Jurnal Kompleksnyie problemy serdechno-sosudistyyih zabolevaniy = Journal Complex Problems of Cardiovascular Diseases*, 2020, Vol. 9, no. 4, pp. 12-20. (in Russian)]

8. *Периоперационное* ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию / И.Б. Зabolотских, М.Ю. Киров, В.С. Афончиков, А.Ю. Буланов, Е.В. Григорьев, С.В. Григорьев, А.И. Грицан, М.Н. Замятин // *Клинические рекомендации*. — 2021. [*Perioperativemanagement of patients receiving long-termantithrombotic therapy / I.B. Zabolotskin, M.Y. Kirov, V.S. Afonchikov, A.Y. Bulanov, V.E. Grigoryiv, S.E. Grigoryiv, A.I. Grizan, M.N. Zamyatin // Klinicheskie rekomendaczii = Clinical guidelines*. 2021. (in Russian)]

9. *Периоперационный* мониторинг гемостаза в некардиальной хирургии / И.С. Пряхин, С.С. Мурашко, С.А. Бернс, И.Н. Пасечник // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2021. — №3. — С.42-49. [*Perioperative monitoring of hemostasis in noncardiac surgery / I.S. Pryakhin. S.S. Murashko, S.A. Berns, I.N. Pasechnik // Kremlevskaya mediczina. Klinicheskij vestnik = Kremlin Medicine Journal*, 2021, no.3, pp.42-49. (In Russian)]

10. *Плановые* некардиальные хирургические вмешательства и антитромботическая терапия / И.С. Пряхин, С.С. Мурашко, С.А. Бернс, И.Н. Пасечник // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2020. — №4. — С.83-90. [*Planned noncardiac surgical interventions and anti-thrombotic therapy / I.S.Pryakhin. S.S.Murashko, S.A.Berns, I.N.Pasechnik // Kremlevskaya mediczina. Klinicheskij vestnik = Kremlin Medicine Journal*, 2020, no.4, pp.83-90. (In Russian)]

11. *Ройтман Е.В.* Дозирование низкомолекулярных гепаринов и анти-фактор Ха активность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Е.В. Ройтман, А.Ю. Буланов, В.М. Печенников // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2020. — № 4. — С.57-67. [*Roytman E.V.* Dosing of low molecular weight heparins and anti-factor Xa activity in patients with novel coronavirus infection COVID-19 / E.V. Roitman, A.Yu. Bulanov, V.M. Pechennikov // *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, hemostasis and rheology*, 2020, no.4, pp. 57-67. (in Russian)]

12. *Тромботические* заболевания и состояния — диагностика и контроль антикоагулянтной терапии / А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский, С.А. Васильев, Е.В. Сергеева // *Медицинский совет*. — 2020. — № 21. — С.256-266. [*Thrombotic diseases and conditions — diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy / A.L. Melkumyan, A.L. Bercovskiy, S.A. Vasiliev, E.V. Sergeeva // Mediczinskij sovet = Medical Council*, 2020, no.21, pp.256-266. (in Russian)]

13. *Balandina A.* Thrombidinamics — A new global haemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment./ Anna N. Balandina, Ilya I. Serebriyskiy et al *PLoS ONE*, 2018; 13(6): e019990015.

14. *Sinauridze E.* Thrombodinamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency, / Elena I. Sinauridze, Tatiana A. Vuimo et al *Talanta*, Volume 180,2018, Pages 282-291, ISSN 0039-9140, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.12.055>.

15. *Tingting Wu BS* The effect of anti-Xa monitoring on the safety and efficacy of low-molecular-weight heparin anticoagulation therapy: A systematic review and meta-analysis *Jornal of Clinical Pharmacy and Therapeutics/ Tingting Wu BS, Xiaotong Xia BS, Wenjun Chen BS, Jinglan Fu BS, Junhua Zhan PhD* Volume 45, Issye 4/ p.602-608.

Контакты: *Старцева Ольга Николаевна*, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2. E-mail: startceva@mail.ru, +7 909 580 92 67.

Сведения об авторах:

Старцева Ольга Николаевна — кандидат биологических наук, биолог лаборатории клинической химии отдела лабораторной диагностики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-3603>, SPIN-код: 3817-5670.

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>, SPIN-код: 9003-6455.

Корнев Вячеслав Иванович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации №1 (сердечно-сосудистая патология). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-6466>, SPIN-код: 1095-5510.

Зыбина Наталья Николаевна — доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом лабораторной диагностики. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>, SPIN-код: 5164-2969.

Материал поступил в редакцию 07.04.2023

Старцева О.Н., Вавилова Т.В., Корнев В.И., Зыбина Н.Н. Лабораторная оценка эффекта антикоагулянтной терапии: сравнительная характеристика теста тромбодинамика и определения анти-Ха активности // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 97–102. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_97

LABORATORY EVALUATION OF THE ANTICOAGULANT THERAPY EFFECT: COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE THROMBODYNAMICS ASSAY AND ANTI-Xa ACTIVITY MEASUREMENT

O.N. Startseva¹, T.V. Vavilova^{1,2}, V.I. Kornev¹, N.N. Zybina¹

¹*Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia. Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva street, 4/2*

²*Almazov National Medical Research Centre. Russia, 1973412, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2*

Abstract

Introduction. Low molecular weight heparins (LMWH) are widely used in preventing and treating venous thromboembolism complications, generally without laboratory control. However, some clinical settings may require heparins effect monitoring for efficient and safe anticoagulant therapy. The problem of heparins laboratory control has still been unsolved due to the absence of their effect onto hemostasis screenings and ambiguity of using integral tests comparing to anti-Xa activity measurement at treatment with heparins.

The aim of the study is to conduct a comparative analysis of the results of integral thrombodynamics test and anti-Xa activity measurement in plasma for the patients of multi-disciplinary in-hospital undergoing LMWH therapy.

Materials and methods. The study included 40 patients aged from 37 to 69 years diagnosed with acute coronary syndrome, acute cerebrovascular disease. All patients underwent anticoagulant therapy with LMWH at treatment doses depending on the body weight. Anti-Xa activity was measured using automatic coagulometer (Instrumentation Laboratory Company, Italy); clot growth velocity in thrombodynamics test was measured using the diagnostic laboratory system (HemaCore, Russia). The blood was sampled twice: at the peak action of the drug (3-4 hours after the injection) and at the end of its effect (before the next injection). The results were statistically processed using software package Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

Results. At the peak action of the drug anti-Xa values were within the recommended range in 30 patients and were below the lower limit of the range in 10 patients, which might reflect the weak effect of the drug. The V parameter in thrombodynamics assay was above the upper limit of the recommended range for 6 patients from the group of 10 patients who's anti-Xa activity had not reached the therapeutic values, while the rest 4 patients had this parameter within the recommended range. At the end point the clot growth velocity was lower than recommended in 4 patients, within the recommended range in 31 patients and higher in 5 patients.

Conclusion. Thrombodynamics assay may be used as an additional method to assess the response formation after LMWH injection and it may guide the clinician regarding the anticoagulant therapy in case there is no possibility to measure anti-Xa activity.

Keywords. Anti-Xa activity, thrombodynamics, monitoring of anticoagulant therapy.

Contacts: Olga Startseva, Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 4/2. E-mail: startceva@mail.ru, +7 909 580 92 67.

Information about authors:

Olga Startseva — PhD (Biology). Biologist, Laboratory of Clinical Chemistry of the Department of Laboratory Diagnostics. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3524-3603>, SPIN-code: 3817-5670.

Tatiana Vavilova — MD, PhD, D.Sc. Honored Worker of Scientist, Professor. Head of Laboratory and Genetic Education Department. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8537-3639>, SPIN- code: 9003-6455.

Vyacheslav Kornev — MD, PhD. Head of Department of Anesthesiology and Reanimatology No.1 (cardiovascular disease). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5352-6466>, SPIN- code: 1095-5510.

Natalia Zybina — PhD. D.Sc. (Biology). Head of Department of clinical laboratory diagnostics the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>, SPIN- code: 5164-2969.

Accepted 07.04.2023

Startseva O.N., Vavilova T.V., Kornev V.I., Zybina N.N. Laboratory evaluation of the anticoagulant therapy effect: comparative characteristics of the thrombodinamics assay and anti-Xa activity measurement // Preventive and clinical medicine. — 2023. — No. 2 (87). — P. 97–102 (in Russian). DOI:10.47843/2074-9120_2023_2_97.eng

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ В ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МАССЕ КРОВИ

Ю.В. Дадали, В.М. Косман, Н.М. Фаустова, М.В. Карлина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

Акционерное общество «Научно-Производственное Объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ». Россия, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, Кузьмолово, Заводская ул., д. 3/245

Реферат

Введение. Количественная оценка активности супероксиддисмутазы как одного из важнейших ферментов ферментативного звена антиоксидантной защиты организма часто востребована в клинической практике для оценки антиоксидантного статуса организма при различных патологических состояниях (сердечно-сосудистые заболевания, ишемии, гепатиты, сахарный диабет и др.), а также при проведении различных доклинических фармакологических исследований эффективности действия лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище. В лабораторной практике широко применяют методику определения общей активности супероксиддисмутазы в эритроцитарной массе крови человека и лабораторных животных спектрофотометрическим методом, основанную на определении степени ингибирования ферментом реакции аутоокисления кверцетина в щелочной среде. Общепринятые рекомендации предусматривают ручное введение реагентов в лунки планшета и одновременное с запуском реакции окисления кверцетина смешение реагентов. Использование системы автоматического введения реагентов — инжекторов в современных планшетных анализаторах может привести к снижению variability, минимизации действия систематических факторов и увеличению прецизионности результатов измерений.

Цель работы: усовершенствование методики определения активности супероксиддисмутазы в эритроцитарной массе крови при использовании системы автоматического введения (инъекции) для повышения ее прецизионности, минимизации систематического смещения и анализ сопоставимости результатов, полученных в ручном и автоматическом режиме смешения реагентов.

Материалы и методы. Экспериментальная работа выполнена с использованием образцов гемолизатов эритроцитарной массы крови интактных лабораторных животных (крыс) и крови человека. Измерения при различных условиях введения реагентов проводили при длине волны 406 нм в кинетическом режиме на микропланшетном анализаторе ClarioStar® (BMG Labtech, Германия).

Результаты и обсуждение. Обнаружены различия в результатах измерений активности супероксиддисмутазы и степени ингибирования реакции окисления кверцетина: в условиях ручного заполнения лунок планшета наблюдалось значимое превышение (почти в два раза) значений активности фермента по сравнению с результатами, полученными с помощью системы автоматического введения. В ходе проведенной работы причина указанных различий была выявлена, скорректирована и минимизирована за счет установления оптимальной последовательности внесения реагентов, которая изначально применялась в автоматическом режиме введения. В ходе предложенного последовательного введения реагентов как при заполнении лунок планшета вручную, так и в автоматическом режиме достигнуто получение близких результатов с низкой variability и удовлетворительной и сопоставимой прецизионностью (8,8-43,1% для режима «вручную» и 5,9-19,7% для режима инъекции).

Заключение. Методика количественного определения активности фермента супероксиддисмутазы в рамках проведенной работы усовершенствована с помощью использования автоматической системы введения реагентов и с учётом предложенной коррекции их последовательного введения. Полученные результаты подтверждены в клинических исследованиях по оценке активности СОД в эритроцитарной массе крови человека. Поэтому такая методика может применяться в рамках как доклинических биохимических, фармакологических, так и клинических исследований ферментативного звена антиоксидантной защиты организма для более корректной оценки эффективности действия лекарственных препаратов и БАД к пище.

Ключевые слова: антиоксидантная защита, оксидативный стресс, лекарственные препараты, биологически активные добавки к пище, фермент, супероксиддисмутаз, активность, ингибирование, модификация, автоматический режим введения.

Введение

Определение активности супероксиддисмутазы как одного из важнейших ферментов антиоксидантной защиты организма проводится как в клинической практике, так и при различных доклинических биохимических и фармакологических исследованиях эффективности действия лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище [10, 11, 13]. В клинической практике оценка активности фермента является полезной для оценки уровня антиоксидантной защиты организма, в особенно-

сти её ферментативного звена при различных патологических состояниях (сердечно-сосудистые заболевания, ишемии, гепатиты, сахарный диабет и др.), связанных с оксидативным стрессом [1-3, 8-13]. Супероксиддисмутаз (СОД, КФ 1.15.1.1) — один из основных ферментов антиоксидантной системы организма класса оксидоредуктаз, катализирующий дисмутацию вырабатываемых при окислительных энергетических процессах супероксиданион-радикалов и синглетного кислорода в перекись водорода и триплетный кислород, и препятствующий пре-

вращению супероксиданион-радикала в высоко-токсичный гидроксильный радикал [10].

СОД присутствует во всех клетках, поддерживая концентрацию супероксидных анион-радикалов на низком уровне и уменьшая вероятность образования еще более активного синглетного кислорода [6, 10]. В зависимости от иона металла в активном центре фермента различают несколько изоферментов СОД, среди которых наиболее активна медь- и цинк-содержащая супероксиддисмутаза (Cu/Zn-СОД) [3, 11]¹. СОД защищает сердечную мышцу от действия свободных радикалов, образующихся при недостаточности кислорода (ишемии) [1,3,13].

Повышение активности СОД может быть использовано как маркер повреждения миокарда [3,13], его наблюдают при анемии, у больных гепатитом, при алкогольной интоксикации, у больных с различными формами лейкемии, онкологии [5,14], при сепсисе [2]^{2,3}. Активность СОД снижена у пациентов с ослабленной иммунной системой, у пациентов с плевритами различного генеза, у развитии острой печеночной недостаточности, а также отмене этанола, при тяжёлых черепно-мозговых травмах и др. [4]⁴. Таким образом, уровень активности СОД имеет существенное клинико-диагностическое значение [8-11, 13-15].

Как правило, для количественной оценки активности СОД в эритроцитарной массе крови человека и лабораторных животных используют непрямые методы анализа, основанные на ингибировании реакций, протекающих с участием супероксиданион-радикалов. К таким методам относится известная и широко применяемая в лабораторной практике методика определения общей активности СОД в эритроцитарной массе крови спектрофотометрическим методом, основанная на определении степени ингибирования

ферментом реакции аутоокисления кверцетина в щелочной среде^{5,6}. В этих условиях происходит окисление кверцетина кислородом воздуха, которое сопровождается уменьшением поглощения при длине волны 406 нм^{7,8}. Между количеством окисленного кверцетина, детектируемым по величине оптической плотности при 406 нм, и длительностью реакции в течение первых 15-20 мин сохраняется линейная зависимость. В течение этого периода (пока наблюдается линейная зависимость) по количеству окисленного кверцетина в исследуемых пробах гемолизатов эритроцитарной массы крови человека или животных в сравнении с контрольными пробами судят о степени ингибирования реакции окисления кверцетина (в %) и об активности фермента СОД, поскольку в присутствии фермента скорость окисления кверцетина снижается.

Согласно этому общепринятому подходу для определения активности СОД предусмотрено ручное внесение раствора кверцетина и запуск реакции его окисления в присутствии СОД в опытных пробах гемолизата эритроцитарной массы крови и в отсутствие СОД в контрольных пробах и последующее измерение значений оптической плотности при 406 нм.

По результатам ряда исследований, выполненных в АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» с применением 96-луночного планшета и микропланшетного анализатора отмечена достаточно большая вариативность результатов измерений и оценок значений % ингибирования и активности (А) фермента в рамках одного эксперимента и между экспериментами, проведенными в разное время. Использование автоматической системы введения реагентов, предусмотренной современными планшетными анализаторами, для определения активности СОД может привести к снижению вариативности результатов измерений.

Целью работы являлось усовершенствование методики определения активности СОД в гемолизатах эритроцитарной массы крови для повышения ее

¹Вольхина В.Е., Шафрановская Е.В. Супероксиддисмутазы: структура и свойства. Вестник ВГМУ. 2009; 8 (4): 1–18. [Volykhina V.E., Shafranovskaja E.V. Superoxide dismutases: structure and properties. Vestnik VGMU. 2009; 8 (4): 1–18. (In Russian)]

²Макаревич О.П., Голиков П.П. Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний. Лаб. дело. 1983; 6: 24–27. [Makarevich O. P., Golikov P.P. The activity of blood superoxide dismutase in the acute period of various diseases. Lab. delo. 1983; 6: 24–27. (In Russian)]

³Бохан Н.А. Антиоксидантные ферменты крови больных алкоголизмом при микроволновой резонансной терапии. Наркология. 2010; 9 (4): 82–84. [Bohan N.A. Antioxidant enzymes of the blood of alcoholism patients with microwave resonance therapy. Narkologija. 2010; 9 (4): 82–84. (In Russian)]

⁴Полунина О.С., Белякова И.С., Трубников Г.А., Кудряшева И.А. Исследование каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах крови у больных с различной природой экссудативного плеврита. Успехи современного естествознания. 2003; 11: 83–83. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=15287>, дата обращения: 12.10.2022. [Polunina O.S., Beljakova I.S., Trubnikov G.A., Kudrjasheva I.A. Study of catalase and superoxide dismutase in red blood cells in patients with different nature of exudative pleurisy. Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. 2003; 11: 83–83. (In Russian). URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=15287>, data obrashhenija: 12.10.2022]

⁵Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 1990; 36 (2): 88–91. [Kostjuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the oxidation reaction of quercetin. Voprosy medicinskoj himii. 1990; 36 (2): 88–91. (In Russian)]

⁶Чиркин А.А., ред. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. Минск: Выssh. Школа; 2013. 491 с. [Modern problems of biochemistry. // Edited by Chirkin A.A. / Research methods. Minsk: Vyssh. Shkola; 2013. 491 s. (In Russian)]

⁷Гушина С.В., Косман В.М., Зенкевич И.Г. Некоторые закономерности окисления кверцетина кислородом воздуха в водных растворах. Вестник СПбГУ. Серия 4. Физика. Химия. 2009; 1: 96–103. [Gushhina S.V., Kosman V.M., Zenkevich I.G. Some regularities of the oxidation of quercetin by air oxygen in aqueous solutions. Vestnik SPBGU. Serija 4. Fizika. Himija. 2009; 1: 96–103. (In Russian)]

⁸Пушкарева Т.И. Аналитические аспекты окисления органических соединений кислородом воздуха в водных растворах. Дисс. канд. хим. наук. СПб., 2019. — 166 с

прецизионности и обеспечения сопоставимости результатов, получаемых в ручном и автоматическом режиме смешения реагентов.

Материалы и методы

Экспериментальная работа выполнена с использованием девяти различных образцов гемолизатов эритроцитарной массы крови интактных лабораторных животных (крыс). Полученные результаты также подтверждены в клинических диагностических исследованиях по оценке активности СОД в эритроцитарной массе крови человека. Оценку активности СОД и исследования при различных условиях введения реагентов проводили на микропланшетном анализаторе ClarioStar® (BMG Labtech, Германия).

В обычных условиях выполнения методики введение и смешение реагентов проводили вручную (далее режим «вручную») в последовательности, предусматривающей одновременное смешивание и запуск реакций окисления кверцетина и её ингибирования СОД [3]. Согласно этому сначала на дно лунки планшета вносили по 10 мкл раствора кверцетина, а на стенки лунок планшета — по 10 мкл воды очищенной (для контрольных образцов) и растворов гемолизата эритроцитов крови (для испытуемых образцов), не допуская их преждевременного смешивания. После чего во все лунки вносили по 240 мкл рабочего буферного раствора, смешивая все растворы и запуская реакцию.

В автоматическом или частично автоматическом режиме (далее режим «автоматическое введение реагентов») выполнение методики проводили с помощью использования встроенной в конструкцию микропланшетного анализатора автоматической системы — инжектора реагента⁹. С целью синхронизации запуска реакций окисления кверцетина с их регистрацией прибором в качестве реагента для инъекции был выбран раствор кверцетина. Введение и смешение реагентов проводили последовательно: сначала в лунки для контрольных проб вручную вносили по 10 мкл (V_2) воды очищенной, а в лунки для анализируемых образцов 10 мкл (V_2) растворов гемолизата эритроцитов крови. Затем для смешивания с пробами во все лунки микропланшета вручную вносили по 240 мкл рабочего буферного раствора для осуществления последующего автоматического впрыска кверцетина и запуска реакций.

Для дальнейших операций по тестированию и использованию автоматической системы введения реагента использовали программное обеспечение MARS (BMG Labtech, Германия) и передающий интерфейс.

После установки иглы для инъекции раствора в магнитный держатель, помещения планшета в планшетный анализатор и перевода его в режим измерений прибором автоматически производили инъекцию по 10 мкл раствора кверцетина во все лунки планшета и последующее автоматическое перемешивание при 300 об/мин в течение 30 секунд. Общий объем реакционной смеси в каждой лунке на момент начала перемешивания и спек-

трофотометрических измерений составлял 260 мкл (V_1). Вся подготовка биопроб к тестированию, заполнение лунок, введение реагента, автоматическое шейкирование и измерения оптической плотности при 406 нм проводили при комнатной температуре.

Анализ при тестировании каждой пробы проводили с повторами по шесть раз. На основании полученных данных по значениям оптических плотностей контрольных (ΔD_K) и опытных ($\Delta D_{\text{пробы}}$) проб выполнен расчет величины % ингибирования и активности фермента СОД (А) по разности ($\Delta D_K - \Delta D_{\text{пробы}}$) изменения содержания кверцетина за период инкубации 9–10 мин. В этих условиях наблюдали четкую линейную зависимость (снижения интенсивности поглощения при 406 нм, свидетельствующую о расходовании кверцетина в реакции окисления). При инкубации более 10 мин наблюдали нелинейность кинетической кривой убыли кверцетина и потому применение линейных формул (1) и (2) для расчета показателей на этом участке могло быть не корректным.

Таким образом, по полученным результатам тестируемого объекта при использовании автоматической системы введения, а также по результатам сравнительных тестов при заполнении планшетов вручную рассчитаны степень ингибирования Inh (%) окисления кверцетина и активность A фермента СОД ($E/l = \text{мкМ/мин}$). Расчет показателей проводили в соответствии с описанным в методике¹⁰ алгоритмом с поправкой на уменьшенный до 10 мин период времени инкубации (T):

Значения величины Inh степени ингибирования (в %) реакции окисления кверцетина вычисляли по формуле (1):

$$Inh = \frac{\Delta D_K - \Delta D_S}{\Delta D_K} \cdot 100\% \quad (1),$$

где ΔD_K — изменение оптической плотности за 10 мин в контрольной пробе (разность оптической плотности растворов до и после инкубации); ΔD_S — изменение оптической плотности за 10 мин в опытной пробе (разность оптической плотности растворов до и после инкубации).

В соответствии с рекомендациями^{9, 11} значение величины степени ингибирования Inh (%) должен попадать в рабочий диапазон линейности методики 20–70%, где уровень 20% соответствовал нижнему пределу количественного определения (НПКО), а 70% — верхнему пределу количественного определе-

⁹CLARIOstar®. Operating Manual CLARIOstar®. Руководство по эксплуатации. Редакция В. Компания «BMG LABTECH GmbH»: 2013; 31 с.

¹⁰Костюк В.А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. Вопросы медицинской химии. 1990; 36 (2): 88 — 91. [Kostjuk V.A., Potapovich A. I., Kovaleva Zh. V. A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the oxidation reaction of quercetin. Voprosy medicinskoj himii. 1990; 36 (2): 88 — 91. (In Russian)]

¹¹Чиркин А.А., ред. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. Минск: Выssh. Школа; 2013. 491 с. [Modern problems of biochemistry. // Edited by Chirkin A.A. / Research methods. Minsk: Vyssh. Shkola; 2013. 491 s. (In Russian)]

ния (ВПКО). Значения величины активности СОД (A) вычисляли по формуле (2):

$$A = \frac{(\Delta D_k - \Delta D_s) \cdot V_k \cdot k_1}{4,34 \cdot V_2 \cdot T} \quad (2),$$

где A — активность СОД Е/л, (мкМ/мин);

ΔD_k — изменение оптической плотности за 10 мин в контрольной пробе (разность оптической плотности растворов до и после инкубации);

ΔD_s — изменение оптической плотности за 10 мин в опытной пробе (разность оптической плотности растворов до и после инкубации);

V_1 — объем реакционной смеси, 260 мкл;

V_2 — объем гемолизата, 10 мкл;

k_1 — разведение гемолизата, равно $3,5 \times k$ где $k = 50, 100, 200, 400, 500$ и 800 ;

4,34 — коэффициент молярной экстинкции кверцетина при 406 нм, $\text{мкМ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$;

T — время инкубации, 10 мин.

Для всех данных рассчитаны средние арифметические значения (\bar{X}), соответствующие им стандартные отклонения (SD), относительные стандартные отклонения (RSD, %). Статистическую значимость различий сравниваемых выборок значений активности (A) между измерениями при введении реагентов в автоматическом режиме и вручную оценивали с применением критерия Стьюдента при 0,05 уровне достоверности. Статистический анализ выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения (Prism 9, GraphPad Software, США).

Результаты и обсуждение

Степень ингибирования (%) и активность (A) фермента СОД определена по степени расходо-

вания кверцетина спектрофотометрически при длине волны 406 нм в кинетическом режиме. Полученные результаты активности фермента СОД (\bar{X} , SD, RSD, %), а также доля результатов, выпавших за пределы установленного интервала линейности методики (20–70%) при оценке степени ингибирования для режима автоматического введения и режима заполнения планшетов вручную представлены в таблице 1.

Значения степени ингибирования реакции окисления кверцетина, полученные в режиме «вручную» и рассчитанные по формуле (1) почти для всех проб и повторностей лежали в области высоких значений (выше ВПКО, равного 70%), доля выпадающих значений в большинстве случаев составила около 70-100%.

Все результаты измерений степени ингибирования, полученные для тех же образцов и числа повторных измерений (n) с помощью автоматической системы введения кверцетина, попадали в интервал 20 — 70%, причем находились преимущественно в серединной части интервала линейности, доля выпадений не превышала 16,7% (таблица 1).

Отметим, что значения стандартных отклонений (SD), характеризующие разброс данных, в режиме «вручную» превышали соответствующие результаты, полученные в режиме инъекции. Это может указывать на более низкую прецизионность режима «вручную». Однако, значения относительных стандартных отклонений (RSD, %) для обоих режимов для большинства тестируемых проб оказались сравнимыми. Это связано с более высокими абсолютными значениями степени ингибирования в режиме «вручную», по сравнению с автоматическим режимом введения (таблица 1).

Таблица 1. Значения степени ингибирования *Inh* и активности *A* фермента СОД в реакции окисления кверцетина для растворов образцов гемолизата эритроцитов крови в различных режимах (данные получены при разбавлении $k = 100, n = 3$ или 6)

Table 1. Values of the degree of inhibition of *Inh* and activity *A* of the SOD enzyme in the quercetin oxidation reaction for solutions of erythrocyte hemolysate samples in various modes (data obtained with dilution $k = 100, n = 3$ or 6)

Образец / Sample	Активность СОД, мкМ/мин / Activity of SOD, mcM/min					
	Режим «автоматического введения» / «Automatic injection» mode			Режим «вручную» / «Manual» mode		
	$\bar{X} \pm SD$	RSD, %	Доля выпадений, % ¹ / Percentage of losses, % ¹	$\bar{X} \pm SD$	RSD, %	Доля выпадений, % ¹ / Percentage of losses, % ¹
1	2,7 ± 0,5	19,7	0,0	4,3 ± 0,8	17,5	66,7
2	2,1 ± 0,1	5,9	0,0	3,6 ± 0,5	13,4	33,3
3	1,9 ± 0,3	17,3	0,0	4,1 ± 1,0	23,2	66,7
4	2,2 ± 0,3 ²	12,7	0,0	4,6 ± 0,4	9,4	100,0
5	2,2 ± 0,4 ²	17,4	16,7	3,1 ± 1,3	43,1	33,3
6	2,2 ± 0,3 ²	15,3	0,0	3,7 ± 0,4	11,7	100,0
7	1,7 ± 0,2 ²	9,8	0,0	3,7 ± 0,2	6,5	66,7
8	1,9 ± 0,3 ²	16,3	16,7	3,7 ± 0,6	17,2	66,7
9	3,8 ± 0,7 ²	18,2	0,0	6,0 ± 0,5 ²	8,8	100,0

Примечание: ¹ — доля результатов, выпавших за пределы установленного интервала линейности методики (20 — 70%) при оценке степени ингибирования

² — число повторов $n = 6$, в остальных случаях $n = 3$

Note: ¹ — the proportion of results that fell outside the reference interval of technique linearity (20 — 70%) when assessing the inhibition degree

² — the number of repetitions $n = 6$, in other cases $n = 3$

Средние и единичные значения величины активности СОД, полученные в режиме автоматического введения и рассчитанные по формуле (2), почти в 2 раза меньше значений активности, полученных в режиме «вручную» (различия статистически значимы, $p < 0,05$, критерий Стьюдента). При этом значения SD и RSD (%) для активности СОД, а, значит, и прецизионность тестирования в обоих режимах значимо не отличались (8,8–43,1% для режима «вручную» и 5,9–19,7% для режима инъекции). Таким образом, очевидно, что причиной завышенных значений активности СОД, полученных в режиме «вручную», является большое количество значений, выпадающих за пределы интервала линейности 20 — 70% преимущественно в сторону увеличения (таблица 1).

Рассчитываемые значения степени ингибирования Inh (в %) и активности A фермента СОД прямо зависят от разности значений изменения оптических плотностей контрольной и опытной проб (ΔD_K

ΔD_S). Т.е. от того, насколько отличается убыль кверцетина в реакции его окисления без фермента (контрольная проба) и в присутствии фермента (опытная тестируемая проба). Для контрольной пробы убыль кверцетина заведомо больше, чем в опытной из-за ингибирования ферментом реакции окисления. Поэтому значение ΔD_S всегда численно меньше, чем значение ΔD_K . Если значение ΔD_S в пробах близко или равно 0, то означает, что процесс окисления кверцетина полностью ингибирован ферментом, а степень ингибирования близка к 100%.

Для режима «вручную» значения ΔD_S , характеризующие расходование кверцетина в реакции окисления в присутствии фермента, чрезвычайно малы, близки к нулевым значениям и лежат в интервале от -0,002 до 0,006 оптических единиц (среднее значение незначимо, и составляет $(0,0021 \pm 0,0035)$, таблица 2). Для спектрофотометрического анализа такие значения оптической плотности сравнимы с погрешностью измерений.

Таблица 2. Разности значений оптической плотности контрольных проб (ΔD_K) и опытных проб (ΔD_S), полученные в режиме «автоматическое введение» и в режиме «вручную»

Table 2. The differences of the optical density's values of control samples (ΔD_K) and testing samples (ΔD_S) obtained in the «automatic injection» mode and in the «manual» mode

Измеряемые пробы / Measured samples	Режим «автоматическое введение» / «Automatic injection» mode	Режим «вручную» / «Manual» mode
Контрольные пробы, ΔD_K / Control samples	$0,0321 \pm 0,0064$ (n = 21)	$0,0263 \pm 0,0061$ (n = 18)
Испытуемые пробы, ΔD_S / Testing samples	$0,0182 \pm 0,0062$ (n = 36)	$0,0021 \pm 0,0035$ (n = 21)

Для автоматического введения значения ΔD_S для этих же испытуемых проб были значительно выше (среднее значение значимо и составляло $(0,0182 \pm 0,0062)$ оптических единиц, таблица 2). Также получены более высокие средние значения ΔD_K ($0,0321 \pm 0,0064$ в автоматическом режиме введения и $0,0263 \pm 0,0061$ в режиме «вручную»). Предположительно в ходе пробоподготовки и заполнения планшета в режиме «вручную» действовал некоторый систематический фактор не инструментального, а именно химического характера, который вызывал систематическое смещение результатов как для контрольных, так и опытных проб.

Инструментальный (или приборный) характер этого систематического воздействия исключен, поскольку в режиме автоматического введения для проб значения ΔD_S ненулевые и являются значимыми.

Можно полагать, что такие часто возникающие систематические смещения результатов при тестировании могут быть вызваны особенностями заполняемости лунок планшета реагентами в режиме «вручную», которые отсутствуют в автоматическом режиме введения. Так, в режиме «вручную» аликвоту кверцетина (10 мкл), растворенного в диметилсульфоксиде (ДМСО), вносят на дно лунки, а аликвоты растворов контрольных и испытуемых проб тестируемого объекта (гемолизатов, также 10 мкл) наносят на стенки лунки, чтобы предотвратить их преждевременное смешивание. После этого при добавлении аликвоты сильнощелочного буферного

раствора с рН 10 (240 мкл) происходит запуск реакции окисления кверцетина с одновременным смешиванием всех трех компонентов и запуском ферментативной реакции ингибирования окисления кверцетина. Одновременный запуск всех трех процессов в лунках, включая две реакции — окисления и ее ингибирования ферментом, до создания однородного раствора при автоматическом перемешивании может быть причиной появления неоднородной гетерофазной системы «водный буферный раствор — гемолизат — диметилсульфоксид (кверцетин)», локальных повышенных концентраций кверцетина и содержащих СОД гемолизатов, находящихся в процессе смешивания. Установить, какой их трех процессов, и в какой момент времени является лимитирующим, определяющим общую начальную скорость реакции окисления кверцетина и его кинетику расходования, не представляется возможным. Корректность регистрации расходования кверцетина по изменению оптической плотности именно в реакции окисления, а не смешивания, и при ингибирующем действии фермента может быть обеспечена только при изначально готовых однородных смесях гемолизата (воды) и буферного раствора и последующем добавлении аликвоты раствора кверцетина. Именно эта схема создания однородно смешанных растворов лежит в основе последовательности действий в режиме «автоматическое введение». Здесь в изначально созданную однородную смесь воды с буферным раствором в контрольных пробах и гемолизата эритроцитов с буферным раствором в

опытных пробах автоматически вносится по 10 мкл раствора кверцетина. Автоматическим перемешиванием при запуске реакции сразу же обеспечивается однородное распределение кверцетина по всему объему реакционной смеси в лунке. Это позволяет проводить измерения степени ингибирования более корректно (см. таблицу 1), избегая систематического смещения, вероятно, вызванного одновременным запуском трех процессов — процесса смешивания разных растворителей и запуска протекания сразу двух реакций.

С целью поиска условий проведения анализа, при которых исключены появление неоднородностей концентраций компонентов и гетерофазности растворов реакционных смесей в лунках планшета, как при использовании автоматической системы введения, так и для стандартного введения реагентов вручную, проведены дополнительные сравнительные измерения на одном из образцов гемолизата эритроцитов.

Для образца 9 гемолизата эритроцитов проведены измерения степени ингибирования и активности фермента для различных разбавлений раствора ($k = 50, 100, 200, 400, 500, 800$) с использованием инжектора. Полученная по результатам тестирования зависимость степени ингибирования от коэффициента k имеет ожидаемый вид нисходящей кривой, где более пологий линейный участок соответствовал широкой области разбавлений k от 200 до 800 и удовлетворительно отвечает линейному математическому уравнению *Ингибирование (%)* = $-0,0353 \cdot k + 41,746$ с высоким коэффициентом корреляции ($r^2 = 0,9959$).

Выход зависимости активности СОД исследуемых растворов от степени разбавления на плато насыщения соответствовал интервалу разбавлений от 400 до 800 (рисунок 1).

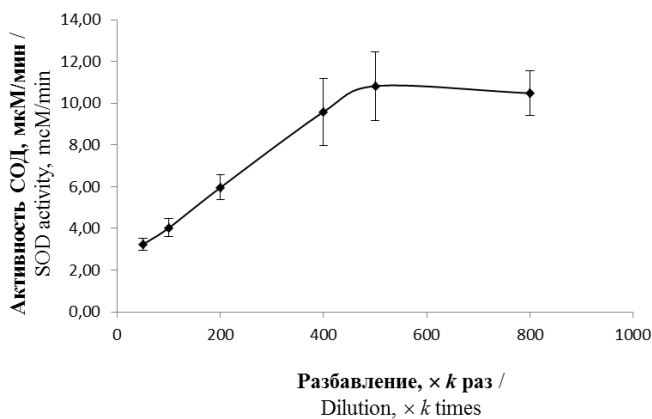


Рисунок 1. Зависимость активности супероксиддисмутазы (СОД) в мкМ/мин от степени k разбавления образца гемолизата эритроцитов (от $\times 50$ до $\times 800$ раз)
Figure 1. The dependence of superoxide dismutase (SOD) activity in mcM/min on dilution k degree of erythrocyte hemolysate sample (from $\times 50$ to $\times 800$ times)

Для проведения рутинных измерений корректнее использовать любое разбавление k в диапазоне от 400 до 800, отвечающее плато насыщения активности фермента (рисунок 1). Однако, для сравнительного анализа данных, полученных в режимах «автоматическое введение» и «вручную», допустимо

апробировать значения k и вне плато насыщения (т.е. менее 400).

Для поиска оптимального способа введения реагентов и исключения одновременного с запуском реакций смешения всех компонентов смеси были апробированы три варианта:

- одновременное смешивание вручную всех реагентов, как это описано в методике (стандартное введение реагентов в режиме «вручную»);
- последовательное смешивание аликвоты гемолизата эритроцитов и буферного раствора с последующим добавлением аликвоты раствора кверцетина в ДМСО как вручную, так и в автоматическом режиме введения;
- последовательное смешивание вручную аликвот гемолизата эритроцитов и раствора кверцетина в ДМСО с последующим добавлением буферного раствора для запуска реакции (нестандартный способ введения реагентов в режиме «вручную»).

Измерения выполнены с образцом 9 гемолизата при разбавлениях $k = 100$ и $k = 400$ соответственно по шесть повторов в области плато насыщения активности фермента на графике и вне ее (рисунок 1).

Полученные результаты для величины активности СОД (формула (2)) для всех трех способов введения реагентов приведены в таблице 3. При стандартном способе 1 введения реагентов (т.е. при их одновременном смешивании вручную и запуске реакций окисления и ингибирования), как и ранее (таблица 1), все полученные значения степени ингибирования ($95,8 \pm 5,8\%$ для $k = 100$ и $84,4 \pm 8,2\%$ для $k = 400$) выпали за пределы интервала 20% (НПКО) — 70% (ВПКО). Аналогичные результаты были получены и для третьего способа смешивания реагентов с одновременным запуском реакций: $66,7\%$ полученных ($80,5 \pm 15,7\%$ для $k = 100$) и 100% полученных ($99,3 \pm 5,3\%$ для $k = 400$) результатов также выпали за пределы ВПКО. При этом, для способов 1 и 3 введения реагентов значения величины активности СОД при $k = 400$ составляли $(26,7 \pm 2,6)$ и $(23,7 \pm 3,1)$ мкМ/мин соответственно. Это значительно превышало по величине значения активности СОД, полученные способом 2 как вручную ($17,7 \pm 2,5$ мкМ/мин), так и в автоматическом режиме введения ($16,3 \pm 1,5$ мкМ/мин) (таблица 3).

Такие высокие значения степени ингибирования и активности СОД для опытных проб для $k = 100$ и 400 при стандартном 1-м и 3-м способах введения реагентов получены из-за чрезвычайно малых, близких к нулевым, значений разностей оптических плотностей ΔD_s : средние значения при стандартном способе 1 составляли $(0,001 \pm 0,002)$ и $(0,005 \pm 0,003)$, а при способе 3 — $(0,006 \pm 0,004)$ и $(0,009 \pm 0,021)$ оптических единиц, что численно незначимо и сравнимо с погрешностями измерений. При этом средние значения ΔD_k для контрольных проб составляли $(0,032 \pm 0,003)$ и $(0,028 \pm 0,003)$ соответственно. Полученные результаты, вероятно, связаны с тем, что при смешивании малых объемов (по 10 мкл) тестируемого образца и раствора кверцетина (без перемешивания) с большим объемом (240 мкл) буферного раствора не удается достичь однородности концентраций в получаемой реакционной смеси.

Таблица 3. Результаты оценки значений активности СОД при разных способах смешения реагентов

Table 3. Results of evaluation of SOD activity values for different methods of mixing reagents

Разбавление, k / Dilution, k	Режим введения / Injection mode	Активность фермента СОД, мкМ/мин / SOD enzyme activity, mcM/min	
		$\bar{X} \pm SD$	RSD, %
Способ 1 (стандартное введение реагентов, одновременное смешивание) / Method 1 (standard injection of reagents, simultaneous mixing)			
100	Вручную / manually	7,5±0,2	2,8
400		26,7±2,6	9,9
Способ 2 (последовательное смешивание тестируемого образца, буферного раствора и раствора кверцетина) / Method 2 (sequential mixing of the test sample, buffer solution and quercetin solution)			
100	Вручную / manually	3,6±1,3	34,4
400		17,7±2,5	14,0
100	Автоматическое введение / «Automatic injection» mode	7,0±0,5	7,3
400		16,3±1,5	8,9
Способ 3 (последовательное смешивание тестируемого образца, раствора кверцетина и буферного раствора) / Method 3 (sequential mixing of the test sample, quercetin solution and buffer solution)			
100	Вручную / Manually	4,3±0,8	17,8
400		23,7±3,1	13,0

Результаты измерений и расчётов по формуле (1) степени ингибирования для этих же опытных проб для $k = 100$ и 400 при последовательном введении реагентов способом 2 вручную составляли значения $(56,7 \pm 15,1)\%$ и $(60,9 \pm 16,2)\%$, и в автоматическом режиме введения — $(72,8 \pm 5,3)\%$ и $(47,0 \pm 8,0)\%$. Все они попадали в установленный рабочий (линейный) интервал методики ($20 - 70\%$), поскольку для них получены значимые ненулевые значения ΔD_s разностей оптических плотностей: $(0,018 \pm 0,008)$ и $(0,014 \pm 0,006)$, $(0,013 \pm 0,002)$ и $(0,024 \pm 0,004)$ при значениях разностей ΔD_k контрольных проб $(0,031 \pm 0,005)$ и $(0,046 \pm 0,002)$ соответственно. При этой последовательности введения реагентов (способ 2) как в ручном режиме, так и в режиме «автоматическое введение» результаты измерений активности СОД были меньше значений, полученных в способах 1 и 3, и составляли совпадающие в пределах погрешностей значения $(17,7 \pm 2,5)$ и $(16,3 \pm 1,5)$ мкМ/мин соответственно (таблица 3).

Отсутствие различий в значениях степени ингибирования и активности СОД (таблица 3) при последовательном введении реагентов способом 2, включающим первоначально растворение тестируемого образца (раствора гемолизата) в сравнительно большем объеме (240 мкл) буферного раствора с последующим добавлением небольшого объема (10 мкл) раствора кверцетина в ДМСО, подтверждает корректность такой схемы введения реагентов.

Полученные результаты подтверждены в клинических диагностических исследованиях по оценке активности СОД в эритроцитарной массе крови человека. Именно такая схема введения реагентов и создания однородно смешанных растворов, с нашей точки зрения, является оптимальной для получения корректных результатов измерений степени ингибирования и активности СОД. По-видимому, при этой схеме последовательного введения реагентов как в автоматическом режиме введения, так и вручную наилучшим образом обеспечены перемешивание компонентов смеси и последующий запуск реакций.

Заключение

В ходе проведенной работы выявлена причина различий в результатах измерений активности фермента СОД и степени ингибирования реакции окисления кверцетина систематического характера в условиях ручного введения реагентов в лунки планшета и в автоматическом режиме их заполнения. Причина данных различий была скорректирована и минимизирована за счет установления оптимальной последовательности внесения реагентов, которая изначально применялась в автоматическом режиме введения реагента. В результате работы усовершенствована методика определения активности фермента СОД в гемолизате эритроцитов лабораторных животных за счет обоснованного изменения последовательности смешивания реагентов. В ходе предложенного последовательного введения реагентов как при заполнении лунок планшета вручную, так и в автоматическом режиме, достигнуто получение близких результатов с низкой вариабельностью и удовлетворительной прецизионностью. Полученные результаты подтверждены в опытах по оценке активности СОД в эритроцитарной массе крови человека в клинических исследованиях. В целом, такой подход к корректировке последовательности введения реагентов и использованию преимуществ современного оборудования — автоматической системы введения могли бы быть полезными и для других методик определения активности эндогенных соединений и ферментов, в которых предусмотрено применение микропланшетных анализаторов. Предложенный методический подход к определению активности фермента может быть применен в рамках фармакологических, биохимических и клинических диагностических исследований антиоксидантного статуса организма человека, в особенности — его ферментативного звена антиоксидантной защиты для оценки эффективности действия лекарственных препаратов и БАД к пище.

Соблюдение этических стандартов

Исследования на животных проводились в соответствии с международными, национальными и

институциональными рекомендациями по уходу и использованию животных.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки и использования грантов.

Благодарности

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы / References

1. *Активность супероксиддисмутазы при фибрилляции предсердий* / О.С. Полунина, М.О. Филиппова, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина // Современные проблемы науки и образования. — 2016; 6: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25640>. Дата обращения: 12.10.2022. [*Superoxide* dismutase activity in atrial fibrillation / O.S. Polunina, M.O. Filippova, I.V. Sevost'janova, L.P. Voronina // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. — 2016; 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25640>. Data obrashhenija 12.10.2022. (In Russian)]

2. *Ефременко Е.С.* Динамическая характеристика активностей супероксиддисмутазы и каталазы в ткани печени при экспериментальном синдроме отмены этанола на фоне использования этилметилгидроксипиридина гидрохлорида / Е.С. Ефременко, Е.А. Чигринский, О.Ю. Жукова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2016; 10 (3): 426 — 430. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10364> (дата обращения: 12.10.2022). [*Efremenko E.S.* Dynamic characteristics of the activity of superoxide dismutase and catalase in liver tissue in experimental ethanol withdrawal syndrome against the background of the use of ethylmethylhydroxypyridine hydrochloride / E.S. Efremenko, E.A. Chigrinskij, O.Ju. Zhukova // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* = International Journal of Applied and Fundamental Research. — 2016; 10 (3): 426 — 430. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10364>, data obrashhenija: 12.10.2022 (In Russian)]

3. *Показатель*, характеризующий карбонилзависимую модификацию эритроцитарной супероксиддисмутазы как биохимический маркер окислительного стресса при ишемической болезни сердца / А.К. Тихазе, В.Я. Косач, В.З. Ланкин, А.А. Панферова, М.Д. Смирнова // Кардиология. — 2020; 60(5): 57–61. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1019>. [*An indicator* characterizing the carbonyl-dependent modification of erythrocyte superoxide dismutase as a biochemical marker of oxidative stress in ischemic heart disease / A.K. Tihaze, V.Ja. Kosach, V.Z. Lankin, A.A. Panferova, M.D. Smirnova // *Kardiologija* = Cardiology. — 2020; 60(5): 57–61. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1019> (In Russian)]

4. *Прогностическое значение параметров свободнорадикального окисления при черепно-мозговой травме* / Е.И. Львовская, Н.В. Держинский, В.А. Садова, Д.Б. Сумная // Биомедицинская химия. — 2016; 62(1): 107–111. [*Prognostic value of the parameters of free radical oxidation in traumatic brain injury* / E.I. Lvovskaja, N.V. Derzhinskij, V.A. Sadova, D.B. Sumnaja // *Biomeditsinskaja himija* = Biomedical chemistry. — 2016; 62(1): 107–111. (In Russian)]

5. *Bauer G., Motz M.* The Antitumor Effect of Single-domain Antibodies Directed Towards Membrane-associated Catalase and Superoxide Dismutase. // *Anticancer Research*. — 2016. — Vol. 36(11). — P. 5945–5956. doi: 10.21873/anticancer.11182.

6. *Boriskin P., Gulenko O., Deviatkin A., Pavlova O., Toropovskiy A.* Correlation of superoxide dismutase activity distribution in serum and tissues of small experimental animals. // XII International Scientific Conference on Agricultural Machinery Industry / IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 403, 012112 — 2019. — P. 1 — 7.

7. *Campos-Shimada L.B., Hideo Gilglioni E., Fernandes Garcia R., et al.* Superoxide dismutase: a review and a modified protocol for activities measurements in rat livers. // *Archives of Physiology and Biochemistry*. — 2020. — Vol. 126(4). — P. 292–299. doi: 10.1080/13813455.2018.1520891.

8. *Fei, Z., Gao, W., Xu, X., Sheng, H., Qu, S., Cui, R.* Serum superoxide dismutase activity: a sensitive, convenient, and economical indicator associated with the prevalence of chronic type 2 diabetic complications, especially in men. // *Free Radical Research*. — 2021. — 55(3), P. 275–281. doi:10.1080/10715762.2021.1937146.

9. *Gür F., Gür B., Erkayman B., Halıcı Z., Karakoç A.* Investigation of serum and brain superoxide dismutase levels depending on atomoxetine used in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment: A combination of in vivo and molecular docking studies. // *Bioorganic Chemistry* — 2020. — Vol. 105:104435. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104435. Epub 2020 Oct 27.

10. *He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., Ma, X.* Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. // *Cellular Physiology and Biochemistry*. — 2017. — 44(2), P. 532–553. doi:10.1159/000485089

11. *Lewandowski, Ł., Kepinska, M., & Milnerowicz, H.* The copper-zinc superoxide dismutase activity in selected diseases. // *European Journal of Clinical Investigation*, e13036. — 2019, 49 (1). — P. 1 — 31 doi:10.1111/eci.13036.

12. *Lee J.Y., Kim M., Oh S.B., Kim H.Y., Kim C., Kim T.Y., Park Y.H.* Superoxide dismutase 3 prevents early stage diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rat model. // *PLoS One*. 2022 Jan 11;17(1):e0262396. doi: 10.1371/journal.pone.0262396. eCollection 2022.

13. *Skrzyp-Poloczek, B., Poloczek, J., Chełmecka, E., Dulcka, A., Romuk, E., Idzik, M., ... Stygar, D. M.* The oxidative stress markers in the erythrocytes and heart muscle of obese rats: relate to a high-fat diet but not to DJOS bariatric surgery. // *Antioxidants*, 2020. — 9(2), 183. doi:10.3390/antiox9020183.

14. *Yao W., Zhao H., Shi R., Li X., Li Y., Ke C., Liu J.* Recombinant protein transduction domain-Cu/Zn superoxide dismutase alleviates bone cancer pain via peroxiredoxin 4 modulation and antioxidation. // *Biochemical Biophysics Research Communications* — 2017. — Vol. 486(4). — P. 1143–1148. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.017. Epub 2017 Apr 6.

15. *Wen F., Tan Z.G., Xiang J.* Cu-Zn SOD suppresses epilepsy in pilocarpine-treated rats and alters SCN2A/Nrf2/HO-1 expression. // *Epileptic Disorders*. — 2022. — Vol. 24(4). — P. 647–656. doi: 10.1684/epd.2022.1434.

Контакты: Дадали Юрий Владимирович, Россия, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, Кузьмолово, Заводская ул., д. 3/245. E-mail: dadali.yv@doclinika.ru, +7-911-266-50-32.

Сведения об авторах:

Юрий Владимирович Дадали — кандидат химических наук, доцент, научный сотрудник химико-аналитической лаборатории. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3022-7364>, SPIN-код: 3916-5040.

Вера Михайловна Косман — кандидат фармацевтических наук, руководитель химико-аналитической лаборатории. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9690-1935>, SPIN-код: 1613-1036.

Наталья Михайловна Фаустова — кандидат химических наук, руководитель лаборатории иммуноферментного анализа. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6866-5741>, SPIN-код: 6867-7668.

Марина Валерьевна Карлина — кандидат биологических наук, руководитель отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6292-8934>, SPIN-код: 7704-5117.

Марина Николаевна Макарова — доктор медицинских наук, директор, Акционерное Общество «Научно-Производственное Объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3176-6386>, SPIN-код: 2479-7871.

Валерий Геннадиевич Макаров — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель, Акционерное Общество «Научно-Производственное Объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ». ORCID: — SPIN-код: 5279-6329.

Материал поступил в редакцию 26.03.2023

Дадали Ю.В., Косман В.М., Фаустова Н.М., Карлина М.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Усовершенствование методики количественной оценки активности супероксиддисмутазы в эритроцитарной массе крови // Профилактическая и клиническая медицина. — 2023. — № 2 (87). — С. 103–112. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_103

IMPROVEMENT OF THE QUANTITATIVE ASSESSMENT METHODS OF SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY IN THE ERYTHROCYTE MASS

Yu.V. Dadali, V.M. Kosman, N.M. Faustova, M.V. Karlina, M.N. Makarova, V.G. Makarov

Joint stock company «Research and Manufacturing Company «HOME OF PHARMACY». Russia, 188663, Vsevolozhski municipal district, Kuzmolovo, Zavodskaya street, build. 3/245

Abstracts

Introduction. Quantitative assessment of the superoxide dismutase activity, as one of the most important enzymes of the enzymatic link of the antioxidant defense of the body, is often in demand during various preclinical pharmacological studies of the drug's effectiveness, biologically active additives, as well as in clinical practice to assess the antioxidant status of the body in various pathological conditions (cardiovascular diseases, ischemia, hepatitis, diabetes mellitus, etc.). In laboratory practice, a technique for determining the total activity of superoxide dismutase in the erythrocyte mass of human blood and laboratory animals by spectrophotometric method is widely used, based on determining the degree of inhibition by the enzyme of the quercetin autooxidation reaction in an alkaline medium. Generally accepted recommendations provide for manual introduction of reagents into the wells of the tablet and simultaneous mixing of reagents with the start of the quercetin oxidation reaction. The use of an automatic injection system in modern flatbed analyzers could lead to a decrease in variability and an increase in the precision of measurement results.

The aim of the study is to improve the methodology for determining the superoxide dismutase activity in the erythrocyte mass using an automatic injection system of reagents to increase its precision and to analyze the comparability of the results obtained in manual and automatic mixing of reagents.

Materials and methods. The experimental work was performed using samples of erythrocyte mass hemolysates of intact laboratory animals (rats). Measurements under various conditions of reagent administration were carried out at a wavelength of 406 nm in kinetic mode on a ClarioStar® microplate analyzer (BMG Labtech, Germany).

Results and discussion. Differences were found in the results of measurements of the superoxide dismutase enzyme activity and the degree of inhibition of the quercetin oxidation reaction: under conditions of manual filling of the wells of the tablet, a significant excess (almost twice) of the values of the enzyme activity was observed compared with the results obtained using the automatic injection system. In the course of the performed study, the cause of these differences was identified, corrected and minimized by establishing the optimal sequence of reagent application, which was initially used in the "automatic injection" mode. In the course of the proposed sequential administration of reagents, both when filling the wells of the tablet manually and in the automatic injection mode, similar results were achieved with low variability and satisfactory and comparable precision (8.8-43.1% for the manual mode and 5.9-19.7% for the "automatic injection" mode).

Conclusion. The method of quantitative determination of the superoxide dismutase enzyme activity within the performed study has been modified by using an automatic injection system of reagents and taking into account the proposed correction of their sequential administration. This technique could be used in preclinical biochemical and pharmacological studies of the enzymatic link of the antioxidant defense of the body for a more correct assessment of the medical drug's effectiveness and dietary supplements in specific models of experimental pathologies, as well as in clinical researches.

Key words: antioxidant protection, oxidative stress, medical drugs, biologically active additives, enzyme, superoxide dismutase, activity, inhibition, modification, automatic injection.

Contacts: Yuri Dadali, Russia, 188663, Leningrad region, Vsevolozhsky district, Kuzmolovo, Zavodskaya str., 3/245. E-mail: dadali.yv@doclinika.ru, +7-911-266-50-32.

Information about authors:

Yury Dadali — PhD, associate professor, scientific research associate of analytical laboratory. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3022-7364>, SPIN-code: 3916-5040.

Vera Kosman — PhD, head of analytical laboratory. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9690-1935>, SPIN-code: 1613-1036.

Natalia Faustova — PhD, head of the Laboratory of enzyme immunoassay. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6866-5741>, SPIN-code: 6867-7668.

Marina Karlina — PhD, head of department of technology, kinetics and analysis of drugs. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6292-8934>, SPIN-code: 7704-5117.

Marina Makarova — MD, PhD, D.Sc. Director of Joint stock company «Research Manufactory Company «HOME OF PHARMACY». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3176-6386>, SPIN-code: 2479-7871.

Valery Makarov — MD, PhD, D.Sc. Professor, scientific supervisor, Joint stock company «Research Manufactory Company «HOME OF PHARMACY». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2447-7888>, SPIN-code: 5279-6329.

Accepted 26.03.2023

Dadali Yu.V., Kosman V.M., Faustova N.M., Karlina M.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Improvement of the quantitative assessment methods of superoxide dismutase activity in the erythrocyte mass // Preventive and clinical medicine — 2023. — No. 2 (87). — P. 103–112 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2023_2_103.eng

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

В журнале «Профилактическая и клиническая медицина» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, отражающие достижения в медицинской науке и прежде всего в области профилактической медицины.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строчками, все поля 2 см, нумерация страниц снизу справа. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной.

2. Рукописи предоставляются в редакцию в бумажном и электронном виде (e-mail: ProfClinMed@szgmu.ru). Текст необходимо печатать в редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14 кеглем, без переносов. Файл необходимо называть по фамилии первого автора (например, «Иванов_статья»).

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей — 10.

4. В начале первой страницы указываются УДК, знак охраны авторского права, название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), краткое и полное наименование учреждения (й), где выполнена работа. Сведения об учреждениях должны включать: названия (с указанием ведомственной принадлежности без аббревиатур и сокращений), полных адресов с последовательным указанием страны, почтового индекса, города, улицы (проспекта), номера дома, номеров телефонов и факсов с кодами городов, адреса электронной почты для всех организаций. В конце статьи эта же информация указывается на английском языке.

5. В структуру статьи должны входить выделенные заголовками «Введение», «Цель исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Список литературы/ References»

Материалы и методы являются важной частью научной статьи. В этом разделе необходимо описать дизайн исследования с указанием типа исследования, популяции, из которой набиралась выборка, критериев включения и исключения наблюдений, способа разбиения выборки на группы, метода рандомизации в случае ее применения. Необходимо давать описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами.

Необходимо описать использованную аппаратуру и диагностическую технику, названия наборов для лабораторных исследований. Необходимо указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения. Если в статье содержится описание экспериментов на животных и/или пациентах, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета или Хельсинкской декларации. Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя).

При приведении уровня значимости (p) необходимо указать, какая величина принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»).

6. Статья должна сопровождаться рефератом. Реферат на языке текста публикуемого материала помещают перед текстом после заглавия и подзаголовочных данных, сведений об организациях и авторах, а на английском языке — после списка литературы и сведений об авторах. В реферате должны быть изложены новые и важные аспекты исследования или наблюдений, основные результаты и область применения. В оригинальных статьях структура реферата должна повторять структуру статьи, а в научном обзоре, рецензии, описании клинического случая, опыта работы или подготовки кадров реферат включает краткое изложение основной концепции статьи с заключением. Реферат не должен содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены ключевые слова (до 10 слов). В конце статьи эта же информация указывается на английском языке. Реферат и ключевые слова должны быть продублированы отдельным файлом («Иванов_реферат»). Объем реферата — не более 250 слов.

7. В тексте статьи следует применять стандартизованную терминологию. Следует избегать употребления малораспространенных терминов или разъяснять их при первом упоминании в тексте. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин — Международной системе единиц (СИ). Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи и в резюме не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными на протяжении всей статьи.

8. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы. Библиографический список должен быть оформлен по ГОСТ 7.1-2003. Литература должна быть представлена на языке оригинала. Источники располагаются по алфавиту, сначала российские, а затем зарубежные. При нумерации ссылок используется сплошная нумерация для всего текста статьи. Библиографические ссылки в тексте указываются цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы в конце статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. Источники не должны быть старше 5-7 лет.

В каждом пункте ссылки указывается русский и англоязычный вариант. Написание ссылки на английском языке: название статьи — должен быть перевод с английского языка, транслит источника = название источника на английском.

9. Таблицы должны быть наглядными, иметь заголовки и пронумерованы. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Для всех показателей таблиц должны быть указаны единицы в системе единиц СИ.

Название печатается над таблицей. Весь текст на русском языке, содержащийся в таблице, включая единицы измерения, должен быть представлен также на английском языке; при этом перевод следует помещать в ячейку с соответствующим русским текстом отдельной строкой. Название таблицы и текст примечания к ней также предоставляются на английском языке и приведены под русским текстом с новой строки.

10. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте.

Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

Подписи к рисункам даются краткие, но достаточно информативные. Названия рисунков и примечаний к ним, подписи, текст легенды должны быть переведены на английский язык и размещены под соответствующим текстом с новой строки.

11. В конце статьи указываются сведения о всех авторах статьи на русском и английском языках — фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень, ученое звание, должность или профессия (для учащихся — аспирант, соискатель или студент), место работы, контактные номера телефонов, адреса электронной почты. В коллективных работах имена авторов приводят в принятой ими последовательности. Экземпляр рукописи статьи должен быть подписан всеми авторами рядом со сведениями о них.

12. Статья должна сопровождаться:

- направлением руководителя организации в редакцию журнала;
- экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати;
- отчетом о проверке на плагиат (процент оригинальности должен быть не менее 80%).

Рукопись статьи должна быть подписана всеми авторами и руководителем структурного подразделения или темы.

К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации или разрешение Этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

13. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

14. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

Для заметок