ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ВЕСЦІ
НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2018. Т. 15, № 4

ИЗВЕСТИЯ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2018. Т. 15, № 4

Журнал основан в 2004 г.

Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 393 от 18 мая 2009 г.

Главный редактор:

Александр Васильевич Сукало –
Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия:

Н. С. Сердюченко (*заместитель главного редактора*) – Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. Г. Колосовская *(ведущий редактор журнала*)
О. В. Алейникова – Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь
Ф. И. Висмонт – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
М. А. Герасименко – Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь
С. Л. Кабак – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Н. П. Митьковская – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
А. Г. Мрочек – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь
Д. Л. Пиневич – Первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь
О. О. Руммо – 9-я городская клиническая больница г. Минска, Минск, Беларусь

А. Ф. Смеянович – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь
А. Н. Стожаров – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Л. П. Титов – Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Редакционный совет:

Э. Алекнавичус – Национальный институт рака, Вильнюс, Литва
Марк М. Ван Гулле – Университет Лёвен, Лёвен, Бельгия
Джурич Драган – Институт медицинской физиологии Ричарда Бьюриана Университета Белграда, Белград, Сербия
Т. П. Клюшник – Российская академия медицинских наук, Москва, Россия
В. А. Кульчицкий – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
М.-А. Кусто – Анжерский университет, Анже, Франция
А. И. Мартынов – Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
Л. И. Надольник – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь
Р. Г. Оганов – Российское кардиологическое общество, Москва, Россия
Н. Д. Савенкова – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия
М. В. Угрюмов – Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Россия
И. А. Чешик – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Беларусь

Журнал рецензируется. Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Адрес редакции:
ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: + 375 17 284-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Сайт: vestimed.belnauka.by.

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.
Серия медицинских наук. Том 15, № 4
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *С. Н. Костюк*

Подписано в печать 12.11.2018. Выход в свет 28.11.2018. Формат 60×84 $^1/_8$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 52 экз. Заказ 253.
Цена номера: индивидуальная подписка – 10,66 руб., ведомственная подписка – 25,67 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука».
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2018

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES. 2018. Vol. 15, no. 4

The Journal was founded in 2004

Issued four times a year

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus
The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus in the State Registry of Mass Media, reg. no. 393

Editor-in-Chief:

Aleksandr V. Sukalo – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial Board:

Nikolai S. Serdyuchenko (*Associate Editor-in-Chief*) – Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Valentina G. Kolosovskaya (*Managing Editor*)
Olga V. Aleinikova – Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus
Mikhail A. Herasimenka – Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics, Minsk, Belarus
Sergei L. Kabak – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
Natalia P. Mitkovskaya – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
Aleksandr G. Mrochek – Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus
Dmitry L. Pinevich – First Deputy Minister of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus
Oleg O. Rummo – 9th City Clinical Hospital of Minsk, Minsk, Belarus
Arnold F. Smeyanovich – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
Aleksandr N. Stozharov – Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Leonid P. Titov – Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus
Frantisek I. Vismont – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Editorial Council:

Eduardas Aleknavicius – National Cancer Institute, Vilnius, Lithuania
Igor A. Cheshik – Institute of Radiobilogy of the National Academy of Sciences, Gomel, Belarus
Mark-Antoine Custaud – University of Angers, Angers, France

Dragan Djuric – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Serbia
Mark M. Van Hulle – University of Leuven, Leuven, Belgium
Tatiana P. Klyushnik – Scientific Center of Mental Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Vladimir A. Kulchitsky – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences, Minsk, Belarus
Anatoly I. Martynov – Medical Center of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
Liliya I. Nadolnik – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus
Raphael G. Oganov – Russian Cardiology Society, Moscow, Russia
Nadezhda D. Savenkova – Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia
Mikhail V. Ugryumov – Koltzov Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The Journal is included in The List of Journals for Publication of the Results of Dissertation Research in the Republic of Belarus and in the database of Russian Science Citation Index (RSCI)

Address of the Editorial Office:
1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.
Phone: + 375 17 284-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Website: vestimed.belnauka.by.

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series. 2018. Vol. 15, no. 4.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *S. N. Kostsyuk*

It is sent of the press 12.11.2018. Appearance 28.11.2018. Format 60× 84 $^{1}/_{8}$. Offset paper. The press digital.
Printed pages 14,88. Publisher's signatures 16,4. Cir culation 52 copies. Order 253.
Number price: individual subscription – 10,66 byn., departmental subscription – 25,67 byn.

Publisher and printing execution:
Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka".
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions No. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press No. 02330/455 dated December 30, 2013. Address: 40, F. Scorina Str., Minsk, 220141, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2018

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

Воробей А. В., Шулейко А. Ч., Владимирская Т. Э., Швед И. А., Вижинис Е. И., Макки М. Ю. Гипоксия поджелудочной железы в патогенезе фиброза при хроническом панкреатите 391

Романова И. В., Гончаров А. Е., Дударева Н. И. Применение маркеров активации и дегрануляции базофилов для диагностики пыльцевой аллергии 405

Кабак С. Л., Заточная В. В., Жижко-Михасевич Н. О. Рентгенологический фенотип врожденных пороков развития позвонков 414

Ильясевич И. А., Сошникова Е. В., Мазуренко А. Н., Криворот К. А. Нейрофизиологическое обоснование дифференцированной реабилитации у пациентов с травмой поясничного отдела позвоночника 422

Мурзич А. Э., Эйсмонт О. Л., Исайкина Я. И., Букач Д. В., Сироткин Р. С. Клеточные технологии в лечении некроза головки бедренной кости 429

Антоненкова Н. Н., Малько М. В., Пашкевич А. М. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга 442

АГЛЯДЫ

Можейко Л. А. Роль звездчатых клеток в морфогенезе хронического панкреатита 455

Писаренко А. М. Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек 465

Полулях О. Е., Калиновская Е. И., Басалай А. А. Регуляторный и терапевтический потенциал при ожирении 483

Волкова М. В., Кундер Е. В. Использование иммунобиологических препаратов в терапии ревматоидного артрита 493

Пятчанина Т. В., Огородник А. Н. Модели риска развития рака молочной железы 503

ВУЧОНЫЯ БЕЛАРУСІ

Арнольд Федорович Смеянович (К 80-летию со дня рождения) 511

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

CONTENTS

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Varabei A. V., Shuleika A. Ch., Vladimirskaya T. E., Shved I. A., Vizhinis Y. I., Makki M. Y. Hypoxia of pancreas in pathogenesis of fibrosis in chronic pancreatitis 391

Ramanava I. U., Hancharou A. Y., Dudarava N. I. Application of basophil activation and degranulation markers for diagnosis of pollen allergy 405

Kabak S. L., Zatochnaya V. V., Zhizhko-Mikhasevich N. O. X-ray genetic phenotype of congenital disease development 414

Ilyasevich I. A., Soshnikova E. V., Mazurenko A. N., Krivorot K. A. Neurophysiological substantiation of the differentiated rehabilitation in patients with lumbar spine injury 422

Murzich A. E., Eismont O. L., Isaykina J. I., Bukach D. V., Sirotkin R. S. Cell technologies in the treatment of femoral head osteonecrosis 429

Antonenkova N. N., Malko M. V., Pashkevich A. M. Analysis of the incidence in malignant neoplasms in first-degree relatives of probands with glial brain tumors 442

REVIEWS

Mozhejko L. A. Role of stellate cells in the morphogenesis of chronic pancreatitis 455

Pisarenka A. M. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease 465

Poluliakh O. E., Kalinovskaya E. I., Basalai A. A. Regulatory and therapeutic potential for obesity 483

Volkava M. V., Kunder A. V. Use of immunobiological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis 493

Pyatchanina T. V., Ohorodnyk A. N. Risk models for breast cancer 503

SCIENTISTS OF BELARUS

Arnold Fedorovich Smeyanovich (To the 80th Anniversary) 511

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.37-002:611.37
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-391-404

Поступила в редакцию 08.02.2018
Received 08.02.2018

А. В. Воробей, А. Ч. Шулейко, Т. Э. Владимирская, И. А. Швед, Е. И. Вижинис, М. Ю. Макки

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

ГИПОКСИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Аннотация. Патогенез хронического панкреатита (ХП) и болевого синдрома до конца не изучен. Цель исследования – оценить взаимосвязь фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы (ПЖ), ее гипоксии и панкреатической протоковой гипертензии в патогенезе ХП.

В проспективном исследовании проведено морфологическое, иммунногистохимическое изучение препаратов ПЖ, интраоперационно изучены показатели тканевой оксиметрии и панкреатического протокового давления у 40 пациентов, оперированных по поводу ХП.

Установлено, что по мере прогрессирования фиброзных изменений в ткани ПЖ пациентов с ХП отмечаются увеличение экспрессии TGF-β1 ($p < 0{,}001$), рост количества панкреатических звездчатых клеток ($r = 0{,}32$, $p < 0{,}05$), снижение содержания гликогена (маркера гипоксии). При интраоперационном прямом измерении наблюдаются высокие показатели внутрипротокового давления: 34,2 (26,6; 45,3) мм рт. ст., снижение оксигенация ткани ПЖ, которые коррелируют со степенью фиброза.

Ткани ПЖ при ХП испытывают хроническую гипоксию, связанную с фиброзом и панкреатической протоковой гипертензией. В свою очередь, вторичная ишемия ПЖ может быть значимым фактором в прогрессировании фиброза и хронического болевого синдрома при ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, фиброз поджелудочной железы, гипоксия поджелудочной железы, панкреатическое протоковое давление, звездчатые клетки

Для цитирования: Гипоксия поджелудочной железы в патогенезе фиброза при хроническом панкреатите / А. В. Воробей [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 391–404. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-391-404

A. V. Varabei, A. Ch. Shuleika, T. E. Vladimirskaya, I. A. Shved, Y. I. Vizhinis, M. Y. Makki

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

HYPOXIA OF PANCREAS IN PATHOGENESIS OF FIBROSIS IN CHRONIC PANCREATITIS

Abstract. The pathogenesis of chronic pancreatitis and pain syndrome had not been fully studied. The aim of the study was to evaluate the interrelation of fibrotic and ischemic changes in the parenchyma of pancreas, and pancreatic duct pressure in the pathogenesis of chronic pancreatitis.

In a prospective study, a morphological, the immunohistochemical study of pancreatic preparations was performed, and the indicators of tissue oximetry and pancreatic duct pressure were studied intraoperatively in 40 patients operated for chronic pancreatitis.

It was found that with the progression of fibrotic changes in the pancreatic tissue of patients with chronic pancreatitis, there was an increase in TGF-β1 expression ($p < 0.001$), an increase in the number of pancreatic stellate cells ($r = 0.32$, $p < 0.05$), a decrease in glycogen (ischemia marker). The intraoperative direct measurement revealed a high pancreatic duct pressure: 34.2 (26.6; 45.3) mm Hg, a decrease in oxygenation of the pancreatic tissue that correlate with a degree of fibrosis.

The pancreatic tissue in chronic pancreatitis has chronic hypoxia associated with fibrosis and increased pancreatic ductal hypertension. So, secondary pancreatic ischemia can be a significant factor in the progression of fibrosis and chronic pain syndrome in chronic pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, fibrosis of pancreas, ischemia of pancreas, pancreatic ductal hypertension, pancreatic stellate cells

For citation: Varabei A. V., Shuleika A. Ch., Vladimirskaya T. E., Shved I. A., Vizhinis Y. I., Makki M. Y. Hypoxia of pancreas in pathogenesis of fibrosis in chronic pancreatitis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 000–000 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-391-404

Введение. Хронический панкреатит (ХП) является прогрессирующим воспалительным заболеванием, при котором панкреатическая секреторная паренхима разрушается и замещается фиброзной тканью, что приводит к экзо- и эндокринной недостаточности. Злоупотребление алкоголем [1–3] и курение [4] являются основными причинами развития ХП. Однако только у 10 % алкоголиков развивается ХП. В развитии алкогольного ХП есть дополнительные, возможно генетические, факторы (мутации гена регулятора трансмембранного муковисцидоза – CFTR) [5].

Существует несколько теорий патогенеза алкогольного ХП. Sarles с соавт. [6–8] предположили, что хроническое потребление этанола повышает концентрацию белка литостатина в секрете поджелудочной железы (ПЖ) с последующим осаждением белковых пробок в протоках и кальцификацией. Образование камней, в свою очередь, приводит к обструкции протоков, атрофии ацинарной ткани, фиброзу и перидуктальному воспалению дистальнее обструкции.

Токсико-метаболическая гипотеза, выдвинутая Bordalo и Noronha [9], предполагает, что хроническое потребление алкоголя оказывает прямые токсический и метаболический эффекты на ацинарные клетки, вызывая прогрессивное отложение липидов, атрофию ацинусов и интрапанкреатический фиброз. Описанные изменения ПЖ, в частности жировая дистрофия ацинарных клеток, не были подтверждены другими исследователями. Согласно гипотезе окислительного стресса, последний создает в ацинарных клетках ПЖ избыточные свободные радикалы, которые вызывают блокаду клеточных ферментов и окисление мембранных липидов [10].

В последние годы ведущей является концепция последовательности некроза и фиброза [11, 12]. Эта теория постулирует, что алкогольный ХП инициируется рецидивирующим тяжелым острым панкреатитом [13]. Резорбция больших площадей жирового и геморрагического некроза, которые являются главными событиями при тяжелом панкреатите, индуцирует фиброз [14, 15] в основном в междольковом пространстве [16, 17]. Междольковый фиброз, в свою очередь, влияет на структуру интерлобулярных протоков, постепенно приводя к их дилатации и стриктурам [18]. В этих измененных протоках нарушается пассаж панкреатического секрета, что может вызвать самопроизвольное выпадение белка с последующей его кальцификацией. В конечном итоге нарушение функции панкреатической секреции приводит к фиброзной трансформации ацинарных клеток и внутридольковому фиброзу.

Патоморфологической особенностью ХП является развитие фиброза ПЖ, в основе которого лежит накопление коллагена и других протеинов внеклеточного матрикса, продуцируемых активированными панкреатическими звездчатыми клетками (ПЗК). Впервые эти клетки описаны Karl von Kupffer в 1876 г., обнаружены в 1980-х годах [19–21] и выделены в культуре в 1998 г. [22, 23]. В нормальной ПЖ они расположены в непосредственной близости от ацинарных клеток. В покое ПЗК могут рассматриваться как клетки с центральным телом и длинными цитоплазматическими выступами, простирающимися вдоль основания смежных ацинарных клеток. Они содержат в цитоплазме липидные капли с витамином А, которые исчезают после их активации [24, 25]. Подсчитано, что в состоянии покоя ПЗК составляют 4–7 % от всех паренхиматозных клеток в нормальной ПЖ [22, 23]. В норме функция этих клеток заключается в поддержании нормальной анатомии ПЖ: активированные ПЗК участвуют в процессах восстановления тканей после повреждений, в том числе после панкреонекроза [3, 26, 27].

В последние годы накоплены убедительные доказательства о ключевой роли ПЗК в фиброгенезе ПЖ при ХП [16, 22, 23, 28–30]. В ответ на повреждение ПЗК переходят из неактивного состояния в активированный фенотип миофибробластов. Последние синтезируют и выделяют избыточное количество белков экстрацеллюлярного матрикса, что ведет к фиброзным изменениям ПЖ.

К потенциальным возбудителям ПЗК в естественных условиях относятся этанол и его метаболиты (ацетальдегид), активные формы кислорода; паракринные факторы, такие как цитокины (IL-1, IL-6, IL-8 и TNF-α); факторы роста: тромбоцит-производный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста-β1(TGF-β1), ангиотензин II, образованные при повреждении клеток ПЖ

и лейкоцитов [31–37]. ПЗК могут самостоятельно синтезировать данные факторы роста, аутокринно поддерживая активный миофибробластный фенотип. Это проявляется прогрессированием панкреатического фиброза даже при прекращении действия панкреатит-провоцирующих факторов. Активированные ПЗК синтезируют аутокринные факторы, такие как PDGF, TGF-1, активин-А, цитокины (IL-1, IL-6 и TRAIL) и провоспалительные молекулы (ЦОГ-2), эндотелин-1, и закрепляют активированный фенотип [34, 36, 38–41].

Активный фенотип ПЗК характеризуется синтезом α-гладкомышечного актина, глиального фибриллярного кислого белка, коллагена I и III типа, десмина, виментина, металлопротеиназ (MMP-1, MMP-2), тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1, TIMP-2), протеогликанов и гиалуроновой кислоты.

Развитие фиброгенеза начинается с некроза ткани и аутопереваривания, за которыми следуют воспаление и индукция фиброзной реакции [42, 43]. На начальной стадии развития острого панкреатита ПЗК находятся в тесной связи с макрофагами вокруг участков некроза, а при формировании фиброза они концентрируются в перилобарных пространствах. В период стабилизации воспалительного процесса количество ПЗК заметно уменьшается – они обнаруживаются в основном рядом с поврежденными протоками [43].

В дополнение к производству компонентов внеклеточного матрикса ПЗК обладают широким спектром клеточных функций, связанных с реализацией местного иммунитета, воспаления, ангиогенеза, а по последним данным, еще и фагоцитарной функцией. Они могут регулировать экзокринные функции в ПЖ через холецистокинин-индуцированное высвобождение ацетилхолина. ПЗК индуцируют апоптоз и снижают экспрессию инсулина в бета-клетках, что является новым механизмом развития диабета у пациентов с ХП [44, 45].

Механизм поддержания процесса фиброза в ПЖ, особенно после прекращения действия повреждающего действия, не ясен. Считается, что он зависит от гипертензии в ткани ПЖ, гипергликемии, внутриклеточной реактивной продукции активных форм кислорода, активации протеаз-активированного рецептора 2. Индукция циклооксигеназы 2, бактериальная инфекция, самоактивация ПЗК играют определенную роль в поддержании панкреатического фиброза [45]. Таким образом, неизвестны механизмы, поддерживающие прогрессирование панкреатического фиброза даже при прекращении действия панкреатит-провоцирующих факторов. Несмотря на очевидность влияния протоковой гипертензии на течение заболевания и болевой синдром, механизмы этих процессов полностью не изучены.

Цель исследования – оценить роль взаимосвязи фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы, ее гипоксии и панкреатической протоковой гипертензии в патогенезе хронического панкреатита.

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование были последовательно включены 40 пациентов, страдавших осложненным ХП и оперированных в период с января 2015 г. по декабрь 2016 г. в хирургических отделениях Минской областной клинической больницы. Критерии включения: возраст старше 18 лет, информированное согласие пациента; наличие ХП, осложненного магистральной или периферической гипертензией в правом и левом секторах ПЖ. Всем пациентам выполнены резекционно-дренирующие хирургические вмешательства на ПЖ (n = 40), в том числе 28 Бернских вариантов операции Бегера и 12 операций Фрея, в 16 наблюдениях они сочетались с продольной панкреатовирсунготомией (n = 9) или вирсунгэктомией (n = 7) в области тела-хвоста ПЖ.

У всех 40 пациентов интраоперационно измеряли тканевую оксиметрию паренхимы ПЖ с помощью соматического датчика церебрального оксиметра INVOS 5100 (Somanetics, США). У 12 пациентов с расширенным Вирсунговым протоком выполнено интраоперационно прямое измерение внутрипротокового давления с помощью системы для инвазивного измерения давления монитором «Интеграл 12» (Республика Беларусь).

Материалом для морфологического исследования являлись 40 участков ПЖ после резекции ее головки. Контрольную группу составили 5 образцов ткани ПЖ без патологии, полученные в отделении общей патологии Управления Государственного комитета судебных экспертиз по Минской области от умерших в результате несчастных случаев. Операционный материал стандартно

обрабатывали, окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом. Изучение препаратов и изготовление микрофотографий осуществляли с помощью световых микроскопов Axio Imager (Zeiss, Германия) и DMLS (Leica, Германия).

Для количественной оценки степени выраженности фиброзных изменений измеряли площадь фиброза в образце ткани ПЖ в 5 случайно выбранных полях зрения при увеличении в 100 раз, вычисляли среднее значение и определяли процент фиброза. Оценивали три степени фиброза: I степень (слабо выраженные фиброзные изменения) – площадь фиброза 0–24 %; II степень (умеренно выраженные фиброзные изменения) – площадь фиброза 25–49 %; III степень (значительно выраженные фиброзные изменения) – площадь фиброза >50 %.

Количественную оценку содержания гликогена проводили полуколичественным методом на препаратах, окрашенных ШИК-реакцией. Содержание гликогена оценивали по шкале от 0 до 4 баллов. В контрольной группе с наибольшей интенсивностью окраски в реакции с Шифф-йодной кислотой выставляли 4 балла, полное отсутствие окрашивания на гликоген принимали за 0 баллов.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) уровней экспрессии молекулярно-биологических маркеров (TGF-β1 и альфа-гладкомышечного актина (α-SMA)) проведено с использованием моно- и поликлональных антител. Результат ИГХ выявления α-SMA представлен в виде интенсивного гомогенного коричневого окрашивания цитоплазмы гладкомышечных, эндотелиальных и панкреатических звездчатых клеток.) Среди клеток, экспрессирующих α-SMA, ПЗК определяли по фибробластоподобному фенотипу.

Количественную оценку экспрессии TGF-β1 выполняли путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа Leica DMLS с программным обеспечением (Германия) и цифровой камерой JVC (увеличение – в 200 раз, минимальное количество полей зрения – 50), с использованием алгоритма “positive pixel count” и программы для морфометрии Aperio Image Scope. Рассчитывали индекс экспрессии биомолекулярных маркеров по формуле: число позитивных пикселей/общее число пикселей × 100.

Количественную оценку численности ПЗК выполняли путем подсчета числа α-SMA-позитивных звездчатых клеток на участках фиброза в поле зрения на увеличении 400 (минимальное количество полей зрения – 10).

Для оценки содержания в крови TGF-β1 использовали наборы Human Transforming growth factor beta-1 ELISA Kit (EIAab, Китай) для иммуноферментного анализа. Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном анализаторе SIRIO S SEAC (Италия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (Version10-Index, StatSoftInc., США). Для проверки нормальности распределения данных использовали метод Колмогорова–Смирнова, а также показатели эксцесса и асимметрии. Различия между выборками оценивали с помощью *U*-теста Манна–Уитни и теста Краскелла–Уоллеса. Результаты представлены в виде медианы (значение, справа и слева от которого на оси значений признака располагаются равные количества значений признака данной выборки (Me 25; 75 процентиль). Достоверным считалось различие при уровне значимости $p < 0{,}05$.

Результаты исследования. После выполнения операций летальных исходов не было. Осложнения составили 16,7 %. Макроскопически во время вмешательства были выявлены следующие изменения: псевдокисты имели место у 18 (42 %) пациентов, стеноз двенадцатиперстной кишки – у 6 (15 %), билиарная гипертензия – у 15 (37,5 %), портальная гипертензия – у 7 (17,5 %).

При морфологическом исследовании операционных препаратов I степень фиброза не выявлена, II степень выявлена у 18 (45 %) пациентов (первая группа), III степень – у 22 (55 %) человек (вторая группа).

Показатель насыщения гемоглобина кислородом ($St0_2$) ткани ПЖ в общей группе составил 54,4 (49,1; 61,1) % с колебаниями от 36 до 65 %. Отмечена достоверная зависимость $St0_2$ от степени фиброза (табл. 1), т. е. при нарастании степени фиброза снижается оксигенация ткани ПЖ.

Показатели внутрипротокового давления при интраоперационном прямом измерении во всех наблюдениях превышали нормальные (7–10 мм рт. ст. (E. L. Bradley III, 1982; N. Ebbehoj, 1986) и составили 34,2 (26,6; 45,3) мм рт. ст. (максимальный уровень – 56 мм рт. ст.). Зависимости внутрипротокового давления от степени фиброза не выявлено.

Таблица 1. **Насыщение гемоглобина кислородом поджелудочной железы у пациентов с ХП**

Table 1. **Saturation of hemoglobin with pancreatic oxygen in patients with chronic pancreatitis**

Группа	Насыщение гемоглобина кислородом, % (Me (25; 75))
1 (умеренный фиброз)	58,8 (51,1; 62,5)
2 (выраженный фиброз)	42 (36,1; 48,7)*

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с группой 1 ($p < 0{,}005$).

При постановке ШИК-реакции в ацинарной ткани ПЖ в контрольной группе четко определялись ШИК-положительные углеводные соединения, имеющие вид зерен, окрашенных в темно-розовый цвет (рис. 1). Часто выявлялись зернистые включения темного цвета, которые не были похожи на гликоген, но в то же время могли быть деструктивными углеводными компонентами. В межацинарных пространствах ПЖ обнаруживались отростчатые синцитиальные структуры (рис. 2).

В первой группе в ацинусах со степенью фиброза 25–49 % ШИК-положительных веществ встречалось мало, гранулы гликогена были бледно-розового цвета, мелкие и практически одинаковых размеров (рис. 3). Апикальная часть эпителия протоков имела ярко-малиновый цвет, железистый эпителий окрашивался в бледно-розовый цвет. ШИК-реакция показала умеренное окрашивание мукопротеидов экстрацеллюлярного матрикса зоны склероза (рис. 4).

Бледно-розовую окраску имели ШИК-положительные вещества в клетках тубуло-островкового комплекса.

В группе со степенью фиброза >50 % цитоплазма клеток ацинарной зоны, представленной в большинстве случаев тубуло-островковыми комплексами, окрашивалась слабо или умеренно (рис. 5). Также наблюдалось неравномерное умеренное или слабое окрашивание ШИК-положительных веществ в протоковом эпителии, тубулярном комплексе и межацинарных пространствах. В цитоплазме фибробластов зон фиброза, в тубулярном комплексе и в коллагеновых волокнах отмечалось слабое или умеренной силы окрашивание гликогена, мукопротеидов межклеточного матрикса ШИК-методом (рис. 6).

Таким образом, гистохимический анализ ПЖ в норме показал, что реактивность ее тканей достаточно хорошо выражена, что проявлялось положительной фуксинофилией при ШИК-реакции. Так как одним из важных углеводов является гликоген, который содержится в организме в местах высокой метаболической активности и служит источником глюкозы, т. е. энергетическим субстратом, то гистохимические исследования на наличие и распределение углеводного компонента в ткани ПЖ могут являться критерием степени ишемии.

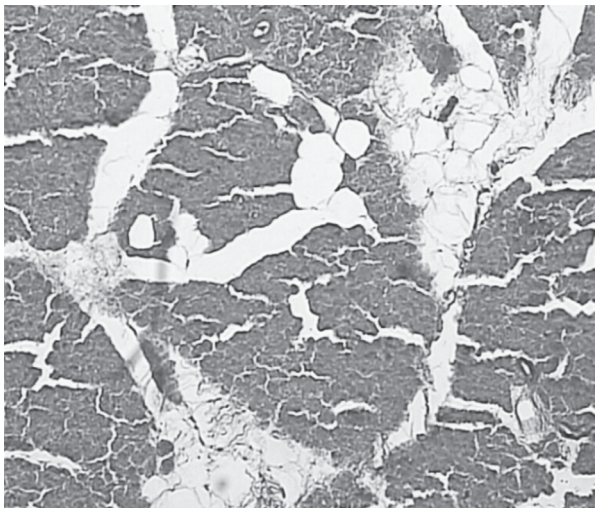


Рис. 1. ШИК-реакция в ацинарной зоне в норме. × 100

Fig. 1. CHIC-reaction in the acinar zone is normal. × 100

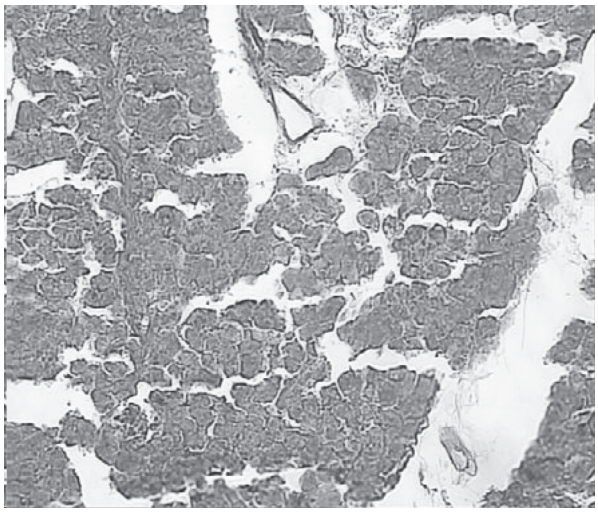


Рис. 2. ШИК-реакция в участках соединительной ткани в норме. × 100

Fig. 2. CHIC-reaction in the connective tissue is normal. × 100

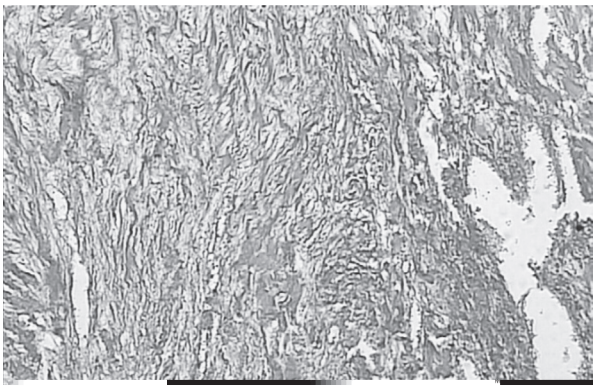


Рис. 3. ШИК-реакция в ацинарной зоне в группе со степенью фиброза 25–49 %
Fig. 3. CHIC-reaction in the acinar zone in the group with a fibrosis of 25–49 %

Рис. 4. ШИК-реакция в зонах склероза и тубуло-островковом комплексе в группе со степенью фиброза 25–49 %
Fig. 4. CHIC-reaction in sclerosis zones and tubulo-islet complex in the group with a degree of fibrosis 25–49 %



Рис. 5. ШИК-реакция в тубуло-островковом комплексе группы со степенью фиброза >50 %. × 100
Fig. 5. CHIC-reaction in the tubulo-islet complex of the group with a degree of fibrosis >50 %. × 100



Рис. 6. Окрашивание гликогена в ацинарной зоне в группе со степенью фиброза >50 %. × 100
Fig. 6. Staining of glycogen in the acinar zone in the group with a degree of fibrosis >50 %. × 100

При количественной оценке содержания гликогена у пациентов с разной степенью фиброза статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$), однако наблюдалась тенденция к снижению количества ШИК-положительных веществ в ткани ПЖ по сравнению с нормой в 4 раза (табл. 2).

Не выявлено достоверных различий в концентрации TGF-β1 в сыворотке крови пациентов с ХП различной степени фиброза (табл. 3).

При окрашивании с антителами к TGF-β1 эндотелиальные клетки кровеносных и лимфатических сосудов, фибробласты имели выраженную коричневую окраску, компоненты экстрацеллюлярного матрикса – светло-коричневую (рис. 7). Ацинарные клетки окрашивались неравномерно (рис. 8).

В местах скопления тубуло-островковых комплексов отмечалось диффузно-очаговое окрашивание с антителами к TGF-β1 (рис. 9). Более интенсивно окрашивались ациноциты с дистро-

Таблица 2. **Оценка содержания гликогена у пациентов с разной степенью фиброза ПЖ**

Table 2. **Evaluation of glycogen content in patients with different degrees of pancreatic fibrosis**

Группа	Содержание гликогена, балл (Me (25; 75))
1	1 (0,5; 2,0)
2	0,75 (0,5; 2,0)
Контроль (фиброз отсутствует)	4 (4,0; 4,0)

Таблица 3. **Содержание TGF-β1 в сыворотке пациентов с ХП с различной степенью фиброза**

Table 3. **TGF-β1 serum levels of patients with chronic pancreatitis with different degrees of fibrosis**

Группа	Содержание TGF-β1, нг/мл (Me (25; 75))
1	92,14 (93,29; 100,27)
2	96,66 (90,12; 105,98)

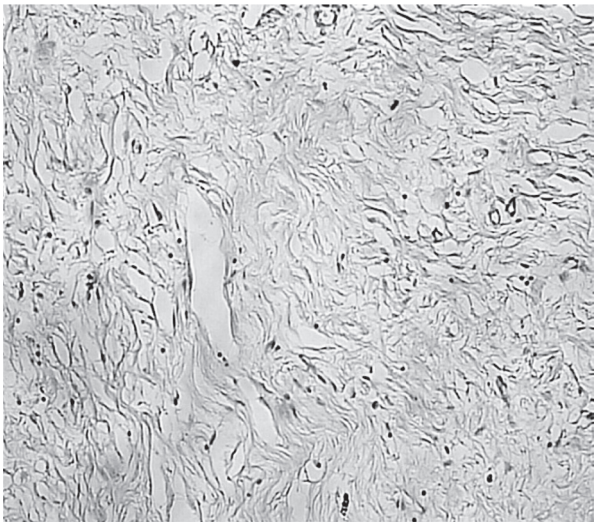


Рис. 7. Экспрессия TGF-β1 в фибробластах и эндотелиальных клетках сосудов зоны фиброза ПЖ. ×400

Fig. 7. Expression of TGF-β1 in fibroblasts and vascular endothelial cells of the pancreas fibrosis zone. ×400

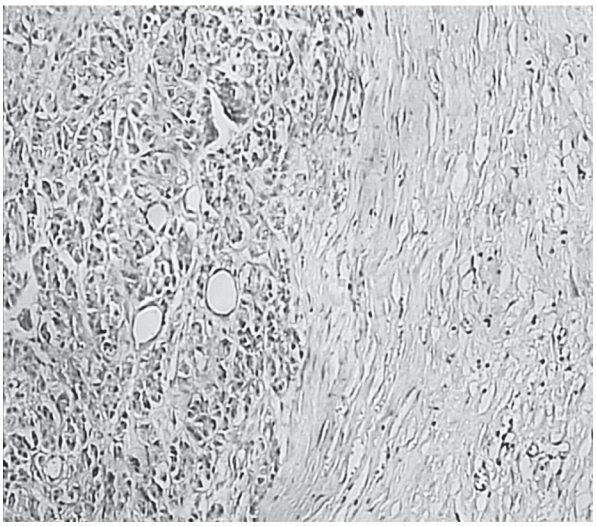


Рис. 8. Экспрессия TGF-β1 в панкреоцитах и фибробластах ацинарной зоны ПЖ. ×400

Fig. 8. Expression of TGF-β1 in pancreocytes and fibroblasts of the pancreatic acinar zone. ×400

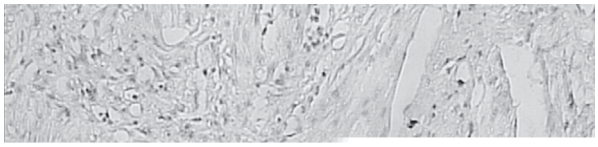


Рис. 9. Экспрессия TGF-β1 в тубуло-островковом комплексе зоны фиброза ПЖ. ×400

Fig. 9. Expression of TGF-β1 in the tubulo-islet complex the pancreas fibrosis zone. ×400

Рис. 10. Экспрессия TGF-β1 в клетках ацинарной зоны и зоны перидуктального фиброза ПЖ. ×400

Fig. 10. Expression of TGF-β1 in cells of the acinar zone and of pericondial pancreatic fibrosis zone. ×400

Таблица 4. **Количественная оценка экспрессии TGF-β1 у пациентов с разной степенью фиброза**

Table 4. **Quantification of TGF-β1 expression in patients with different degrees of fibrosis**

Группа	ИЭ, % (Me (25; 75))
1 (умеренный фиброз)	5,02 (3,18; 7,21) *
2 (выраженный фиброз)	6,04 (4,0; 8,49)

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с группой 2 ($p < 0,001$).

фическими изменениями (нечеткими границами, размытыми ядрами, мелковакуольной дистрофией) и клетки островков Лангерганса (рис. 10).

Визуализировались плазматические клетки с выраженным окрашиванием цитоплазмы. Протоковый эпителий окрашивался диффузно.

Количественная оценка уровня экспрессии TGF-β1 выявила достоверное ($p < 0,001$) увеличение экспрессии TGF-β1 в ткани ПЖ у второй группы пациентов с ХП по сравнению с первой (табл. 4).

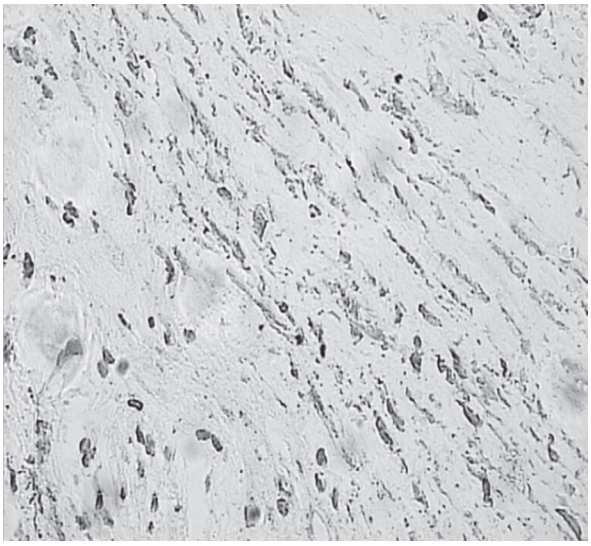


Рис. 11. Экспрессия α-SMA в ПЗК и гладкомышечных клетках зоны фиброза ПЖ. ×400

Fig. 11. Expression of α-SMA in pancreatic stellate cells and smooth muscle cells of the pancreas fibrosis zone. ×400



Рис. 12. Экспрессия α-SMA в ПЗК, эпителиальных и гладкомышечных клеток ацинарной зоны и зоны фиброза ПЖ. ×400

Fig. 12. Expression of α-SMA in pancreatic stellate cells, epithelial and smooth muscle cells of the acinar zone, and pancreatic fibrosis zone. ×400

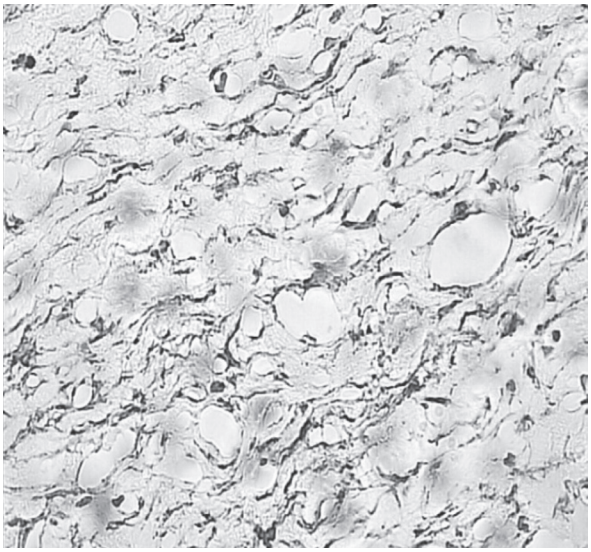


Рис. 13. Экспрессия α-SMA в эпителиальных и ПЗК зоны фиброза ПЖ. ×400

Fig. 13. Expression of α-SMA in epithelial cells and pancreatic stellate cells of the pancreas fibrosis zone. ×400

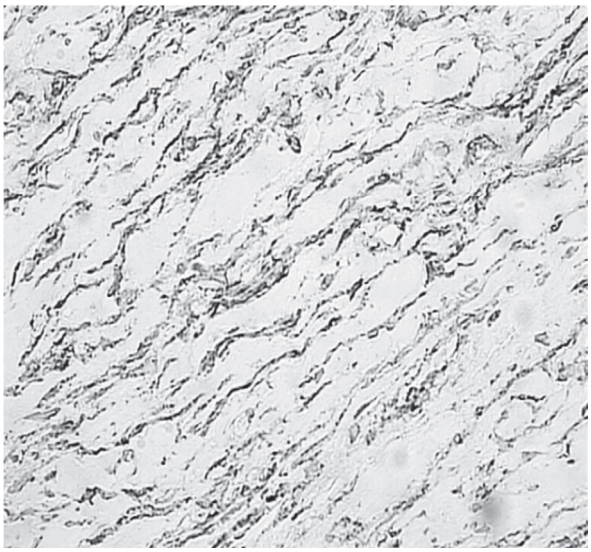


Рис. 14. Экспрессия α-SMA в гладкомышечных клетках и ПЗК. ×400

Fig. 14. Expression of α-SMA in smooth muscle and pancreatic stellate cells. ×400

При окрашивании с антителами к α-SMA наблюдалось интенсивное окрашивание цитоплазмы ПЗК, гладкомышечных, эпителиальных и миоэпителиальных клеток (рис. 11). Мозаично окрашивалось вещество экстрацеллюлярноного матрикса. Эндотелиальные клетки гемо- и лимфокапилляров окрашивались интенсивно позитивно (рис. 12).

Морфологически α-SMA позитивные ПЗК были сходны с фибробластами – веретеновидной или округлой (овоидного типа) отросчатой формы. Гладкомышечные клетки – веретеновидные, не имеющие отростков. Интенсивно экспрессировали α-SMA эндотелий сосудов и ПЗК зоны склероза (рис. 13). В гладкомышечных клетках крупных сосудов отмечалось выраженное окрашивание цитоплазмы и диффузное (неравномерное) окрашивание мембранных структур (рис. 14).

Статистический анализ показал достоверное ($p < 0{,}0001$) увеличение количества звездчатых клеток во второй группе по сравнению с первой (табл. 5).

Таблица 5. **Количество α-SMA-позитивных ПЗК у пациентов с разной степенью фиброза**

Table 5. **Number of α-SMA-positive pancreatic stellate cells in patients with different degrees of fibrosis**

Группа	К-во клеток в поле зрения (Me (25; 75))
1 (умеренный фиброз)	10 (7,5; 14)*
2 (выраженный фиброз)	12 (9,5; 16)

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с группой 2 ($p < 0{,}001$).

Корреляционный анализ показал наличие умеренной силы положительной связи между количеством активных ПЗК и степенью фиброза ПЖ ($r = 0{,}32$, $p < 0{,}05$). Так как активация ПЗК сопровождается усилением синтеза ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса, увеличение количества активных ПЗК приводит к стимуляции фиброгенеза.

В результате проведенных исследований получены следующие результаты:

Окрашивание ШИК-методом (на гликоген) ткани ПЖ является достаточно информативным маркером ишемического ее повреждения. У пациентов со слабой фуксинофилией или ее отсутствием отмечаются высокая (>50 %) степень фиброза и низкое насыщение ткани ПЖ кислородом.

В крови пациентов с ХП наблюдается тенденция к увеличению в 1,5 раза TGF-β1 в группе с фиброзом >50 % по сравнению с группой с фиброзом 25–49 %.

В ткани ПЖ пациентов с ХП отмечается увеличение экспрессии TGF-β1 по мере прогрессирования в ней фиброзных изменений ($p < 0{,}001$).

Рост количества ПЗК коррелирует с увеличением степени фиброзных изменений в ПЖ ($r = 0{,}29$, $p < 0{,}05$).

Обсуждение. Звездчатые клетки ПЖ являются причиной развития фиброза и образования белковой стромы для конкрементов через очаги миелинизации. Деструктивные процессы охватывают стенку межацинозных протоков и околопротоковое пространство, состоящее из соединительной ткани и проходящих в ней кровеносных капилляров и нервных волокон. В результате прогрессирующего фиброза перидуктальная область замещается грубой волокнистой соединительной тканью, которая, разрастаясь, суживает просвет протоков и сдавливает проходящие в ней сосуды микроциркуляторного русла ПЖ. Развивающаяся вторичная ишемия ткани ПЖ через стимуляцию звездчатых клеток может быть причиной непрерывного прогрессирования фиброза в ПЖ. Таким образом, просвет периферических протоков суживается вплоть до стриктур, а в просвете формируются конкременты. Создаются условия для развития периферической протоковой гипертензии, что является дополнительным патогенетическим фактором стойкой абдоминалгии при ХП. Усиливают периферическую протоковую гипертензию процессы фиброза в эпителии протоков всех уровней. Протоковая гипертензия формируется за счет трех компонентов: фиброза самой стенки протоков, сдавления протоков извне перидуктальным фиброзом, формирования конкрементов в просвете протоков.

Прямая интраоперационная оксиметрия показывает, что ткани ПЖ при хроническом панкреатите находятся в состоянии хронической ишемии. Это подтверждается снижением содержания гликогена в клетках ПЖ. Слабое ШИК-окрашивание участков ПЖ указывает на низкую метаболическую активность клеток и может служить для оценки степени ишемии ПЖ. Оценка степени ишемии в ПЖ по количественному содержанию ШИК-положительных веществ и уровню оксигенации показывает, что пропорционально увеличению степени фиброза происходит снижение

содержания гликогена в клетках ПЖ. Таким образом, эти данные доказывают, что степень выраженности фиброзных изменений ткани ПЖ коррелирует с уровнем гипоксии этой ткани. В свою очередь, ишемия ткани ПЖ приводит к развитию фиброзных изменений.

При ХП существенный вклад в развитие фиброзных изменений в ПЖ вносят панкреатические звездчатые клетки, которые секретируют множество белков экстрацеллюлярного матрикса. Активный фенотип ПЗК характеризуется экспрессией α-SMA, который используется в качестве главного маркера звездчатых миофибробластов. Количество активных ПЗК прямо коррелирует со степенью фиброзных изменений ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Таким образом, развитию тяжелого фиброза ПЖ способствуют пролиферация и увеличение количества α-SMA-позитивных ПЗК в ткани.

При исследовании трансформирующего фиброзного фактора TGF-β1, стимулирующего пролиферацию фибробластов, коллагенообразование и фиброз, в крови и ткани ПЖ у пациентов с ХП отмечалась тенденция к увеличению (в крови) и статистически значимое увеличение (в ткани) маркера у пациентов с тяжелой степенью фиброза (>50 %). Таким образом, повышение экспрессии TGF-β1 является маркером тяжести фиброзных изменений. Однонаправленное изменение TGF-β1 в сыворотке крови и в ткани ПЖ (с прогрессированием фиброза увеличивается содержание TGF-β1 в крови и ткани) свидетельствует об активации синтеза белка, а не об увеличении его в крови вследствие цитолиза. Таким образом, выявлено, что нарастающий фиброз железы, вызывая ее ишемическое повреждение через факторы роста (TGF-β1), оказывает влияние на увеличение количества и активности ПЗК, которые, в свою очередь, приводят к росту выраженности фибротических изменений. Свой вклад в нарастание ишемии ПЖ оказывает протоковая гипертензия. Сдавление и деформация протоков фиброзными тканями, панкреатолиты приводят к повышению внутрипротокового давления в ПЖ, т. е. к развитию протоковой гипертензии. Последняя характерна как для магистральных, так и для периферических протоков. Высокий уровень протоковой гипертензии (до 56 мм рт. ст. в нашем исследовании) значимо снижает перфузионное давление и, соответственно, оксигенацию тканей ПЖ.

Выводы

1. На основании прямых интраоперационных измерений и данных морфологического обследования установлено, что ткани ПЖ при хроническом панкреатите испытывают хроническую гипоксию.

2. Развитие хронической гипоксии связано с прогрессирующим фиброзом перидуктальных областей и непосредственным сдавлением проходящих в них сосудов микроциркуляторного русла ПЖ вследствие воспалительного повреждения, а также с развитием протоковой гипертензии, которая ввиду высоких значений значимо снижает перфузионное давление в микроциркуляторном русле.

3. Степень фиброза ПЖ коррелирует с уровнем ее гипоксии.

4. Гипоксия ткани ПЖ (так же как и некроз), в свою очередь, через активацию звездчатых клеток цитокинами и факторами роста стимулирует развитие фиброза.

5. Теорию развития ХП, которая основывается на концепции последовательности «некроз – фиброз» при развитии рецидивирующего очагового панкреатита, можно дополнить концепцией «фиброз – гипоксия – фиброз», что объясняет прогрессирование панкреатического фиброза даже при прекращении действия панкреатит-провоцирующих факторов.

6. Гипоксия ПЖ наряду с протоковой гипертензией может быть значимым фактором в формировании хронического болевого синдрома при ХП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Worning, H. Incidence and prevalence of chronic pancreatitis / H. Worning // Chronic Pancreatitis / ed. : H. G. Beger [et al.]. – Berlin, 1990. – P. 8–14.

2. Mössner, J. Epidemiology of chronic pancreatitis / J. Mössner // Standards in Pancreatic Surgery / ed. : H. G. Beger, M. Büchler, P. Malfertheiner. – Berlin, 1993. – P. 263–271.

3. Apte, M. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells / M. Apte, R. Pirola, J. Wilson // Antioxidants and Redox Signaling. – 2011. – Vol. 15, N 10. – P. 2711–2722. https://doi.org/10.1089/ars.2011.4079

4. Lankisch, P. G. Pancreatitis / P. G. Lankisch, P. A. Banks. – Berlin : Springer-Verlag, 1998. – 377 p.

5. Dreilin, D. A. The natural history of alcoholic pancreatitis: update 1985 / D. A. Dreiling, M. Koller // Mount Sinai J. Med. – 1985. – Vol. 52, N 5. – P. 340–342.

6. Chronic pancreatitis, relapsing pancreatitis, calcification of the pancreas / H. Sarles [et al.] // Gastroenterology / ed. H. L. Bockus. – 2nd ed. – Philadelphia, 1976. – P. 1040–1051.

7. Pancreatic stone protein II: implication in stone formation during the course of chronic calcifying pancreatitis / I. Multigner [et al.] // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 89, N 2. – P. 387–391. https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90341-5

8. Sarles, H. Pathogenesis of chronic pancreatitis / H. Sarles, J. P. Bernard, L. Gullo // Gut. – 1990. – Vol. 31, N 6. – P. 629–632. http://dx.doi.org/10.1136/gut.31.6.629

9. Noronha, M. Alcohol and the pancreas. II. Pancreatic morphology of advanced alcoholic pancreatitis / M. Noronha, O. Bordalo, D. A. Dreiling // Am. J. Gastroenterol. – 1981. – Vol. 76, N 2. – P. 120–124.

10. Braganza, J. M. Pancreatic disease: a casualty of hepatic «detoxification»? / J. M. Braganza // Lancet. – 1983. – Vol. 29, N 8357. – P. 1000–1003. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90983-2

11. Klöppel, G. Pathology of acute and chronic pancreatitis / G. Klöppel, B. Maillet // Pancreas. – 1993. – Vol. 8, N 6. – P. 659–670. https://doi.org/10.1097/00006676-199311000-00001

12. Comfort, M. W. Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract / M. W. Comfort, E. E. Gambill, A. H. Baggenstoss // Gastroenterology. – 1946. – Vol. 6. – P. 239–285, 376–408.

13. Ammann, R. W. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study / R. W. Ammann, P. U. Heitz, G. Klöppel // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111, N 1. – P. 224–231.

14. Chronic pancreatitis is associated with increased concentrations of epidermal growth factor receptor, transforming growth factor, and phospholipase C gamma / M. Korc [et al.] // Gut. – 1994. – Vol. 35, N 10. – P. 1468–1473. https://doi.org/10.1136/gut.35.10.1468

15. Localizing of transforming growth factor β-1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis / J.-L. van Laethem [et al.] // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108, N 6. – P. 1873–1881. https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90152-3

16. Klöppel, G. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern / G. Klöppel, S. Detlefsen, B. Feyerabend // Virchows Archiv. – 2004. – Vol. 445, N 1. – P. 1–8. https://doi.org/10.1007/s00428-004-1021-5

17. Klöppel, G. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis / G. Klöppel, B. Maillet // Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology. – 1992. – Vol. 420, N 1. – P. 1–4. https://doi.org/10.1007/BF01605976

18. Klöppel, G. Chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin / G. Klöppel // Seminars in Diagnostic Pathology. – 2004. – Vol. 21, N 4. – P. 227–236. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2005.07.002

19. Friedman, S. L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver / S. L. Friedman // Physiol. Rev. – 2008. – Vol. 88, N 1. – P. 125–172. https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2007

20. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. B. Omary [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, N 1. – P. 50–59. https://doi.org/10.1172/jci30082

21. Watari, N. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration / N. Watari, Y. Hotta, Y. Mabuchi // Okajimas Folia Anatomica Japonica. – 1982. – Vol. 58, N 4–6. – P. 837–857. https://doi.org/10.2535/ofaj1936.58.4-6_837

22. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture / M. V. Apte [et al.] // Gut. – 1998. – Vol. 43, N 1. – P. 128–133. https://doi.org/10.1136/gut.43.1.128

23. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M. G. Bachem [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, N 2. – P. 421–432. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70209-4

24. Pancreatic stellate cells contribute to regeneration early after acute necrotising pancreatitis in humans / A. Zimmermann [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 51, N 4. – P. 574–578. https://doi.org/10.1136/gut.51.4.574

25. Pancreas recovery following cerulein-induced pancreatitis is impaired in plasminogen-deficient mice // A. Lugea [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, N 3. – P. 885–899. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.06.023

26. Jaster, R. Regulation of pancreatic stellate cell function *in vitro*: biological and molecular effects of all-transretinoic acid / R. Jaster, I. Hilgendorf, B. Fitzner // Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol. 66, N 4. – P. 633–641. https://doi.org/10.1016/s0006-2952(03)00390-3

27. Talukdar, R. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis / R. Talukdar, R. K. Tandon // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23, N 1. – P. 34–41. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x

28. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells / M. G. Bachem [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128, N 4. – P. 907–921. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.036

29. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover / P. A. Phillips [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, N 2. – P. 275–282. https://doi.org/10.1136/gut.52.2.275

30. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells / A. Vonlaufen [et al.] // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68, N 7. – P. 2085–2093. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-2477

31. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis / M. V. Apte [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 44, N 4. – P. 534–541. https://doi.org/10.1136/gut.44.4.534

32. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis / T. Luttenberger [et al.] // Lab. Invest. – 2000. – Vol. 80, N 1. – P. 47–55. https://doi.org/10.1038/labinvest.3780007

33. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells / E. Schneider [et al.] // Am. J. Physiol.-Cell Physiol. – 2001. – Vol. 281, N 2. – P. C532–C543. https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.281.2.c532

34. Expression of transforming growth factor-β1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis / F. W.-T. Shek [et al.] // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol. 160, N 5. – P. 1787–1798. https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)61125-x

35. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50, N 4. – P. 535–541. https://doi.org/10.1136/gut.50.4.535

36. Cell migration: a novel aspect of pancreatic stellate cell biology / P. A. Phillips [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, N 5. – P. 677–682. https://doi.org/10.1136/gut.52.5.677

37. Angiotensin II promotes the proliferation of activated pancreatic stellate cells by Smad7 induction through a protein kinase C pathway / K. Hama [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – Vol. 340, N 3. – P. 742–750. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.069

38. Gao, R. Connective tissue growth factor (CCN2) in rat pancreatic stellate cell function: integrin alpha5beta1 as a novel CCN2 receptor / R. Gao, D. R. Brigstock // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129, N 3. – P. 1019–1030. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.06.067

39. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to pro-inflammatory cytokines / H. Aoki [et al.] // Am. J. Physiol.-Cell Physiol. – 2007. – Vol. 292, N 1. – P. C259–C268. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00030.2006

40. Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis / N. Ohnishi [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, N 10. – P. 1487–1493. https://doi.org/10.1136/gut.52.10.1487

41. Endothelin-1 stimulates contraction and migration of rat pancreatic stellate cells / A. Masamune [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, N 39. – P. 6144–6151. https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6144

42. Ammann, R. W. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study / R. W. Ammann, P. U. Heitz, G. Kloppel // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111, N 1. – P. 224–231. https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698203

43. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines / S. Detlefsen [et al.] // Modern Pathol. – 2006. – Vol. 19, N 8. – P. 1019–1026. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800613

44. Masamune, A. Pancreatic stellate cells – Multi-functional cells in the pancreas / A. Masamune, T. Shimosegawa // Pancreatology. – 2013. – Vol. 13, N 2. – P. 102–105. https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.12.058

45. Shimizu, K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43, N 11. – P. 823–832. https://doi.org/10.1007/s00535-008-2249-7

References

1. Worning H. Incidence and prevalence of chronic pancreatitis. *Chronic Pancreatitis*. Berlin, 1990, pp. 8–14.

2. Mössner J. Epidemiology of chronic pancreatitis. *Standards in Pancreatic Surgery.* Berlin, 1993, pp. 263–271.

3. Apte M., Pirola R., Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis:new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxidans and Redox Signaling*, 2011, vol. 15, no. 10, pp. 2711–2722. https://doi.org/10.1089/ars.2011.4079

4. Lankisch P. G., Banks P. A. *Pancreatitis*. Berlin, Springer-Verlag, 1998. 377 p.

5. Dreilin D. A., Koller M. The natural history of alcoholic pancreatitis: update 1985. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 1985, vol. 52, no. 5, pp. 340–342.

6. Sarles H., Payan H., Tasso F., Sahel J. Chronic pancreatitis, relapsing pancreatitis, calcification of the pancreas. *Gastroenterology. 2nd ed*. Philadelphia, 1976, pp. 1040–1051.

7. Multigner L., Sarles H., Lombardo D., de Caro A. Pancreatic stone protein II: implication in stone formation during the course of chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology*, 1985, vol. 89, no. 2, pp. 387–391. https://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90341-5

8. Sarles H., Bernard J. P., Gullo L. Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut*, 1990, vol. 31, no. 6, pp. 629–632. http://dx.doi.org/10.1136/gut.31.6.629

9. Noronha M., Bordalo O., Dreiling D. A. Alcohol and the pancreas. II. Pancreatic morphology of advanced alcoholic pancreatitis. *American Journal of Gastroenterology*, 1981, vol. 76, no. 2, pp. 120–124.

10. Braganza J. M. Pancreatic disease: a casualty of hepatic «detoxification»? *Lancet*, 1983, vol. 29, no. 8357, pp. 1000–1003. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90983-2

11. Klöppel G., Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas*, 1993, vol. 8, no. 6, pp. 659–670. https://doi.org/10.1097/00006676-199311000-00001

12. Comfort M. W., Gambill E. E., Baggenstoss A. H. Chronic relapsing pancreatitis. A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract. *Gastroenterology*, 1946, vol. 6, pp. 239–285, 376–408.

13. Ammann R. W., Heitz P. U., Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*, 1996, vol. 111, no. 1, pp. 224–231.

14. Korc M, Friess H., Yamanaka Y., Kobrin M. S., Buchler M., Beger H. G. Chronic pancreatitis is associated with increased concentrations of epidermal growth factor receptor, transforming growth factor, and phospholipase C gamma. *Gut*, 1994, vol. 35, no. 10, pp. 1468–1473. https://doi.org/10.1136/gut.35.10.1468

15. Laethem van J.-L., Deviere J., Resibois A., Rickaert F., Vertongen P., Ohtani H., Cremer M., Miyazono K., Robberecht P. Localizing of transforming growth factor β-1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 1995, vol. 108, no. 6, pp. 1873–1881. https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90152-3

16. Klöppel G., Detlefsen S., Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Archiv*, 2004, vol. 445, no. 1, pp. 1–8. https://doi.org/10.1007/s00428-004-1021-5

17. Klöppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology*, 1992, vol. 420, no. 1, pp. 1–4. https://doi.org/10.1007/BF01605976

18. Klöppel G. Chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2004, vol. 21, no. 4, pp. 227–236. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2005.07.002

19. Friedman S. L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiological Reviews*, 2008, vol. 88, no. 1, pp. 125–172. https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2007

20. Omary M. B., Lugea A., Lowe A. W., Pandol S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, vol. 117, no. 1, pp. 50–59. https://doi.org/10.1172/jci30082

21. Watari N., Hotta Y., Mabuchi Y. Morphological studies on a vitamin A-storing cell and its complex with macrophage observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 1982, vol. 58, no. 4–6, pp. 837–858. https://doi.org/10.2535/ofaj1936.58.4-6_837

22. Apte M. V., Haber P. S., Applegate T. L., Norton I. D., McCaughan G. W., Korsten M. A., Pirola R. C., Wilson J. S. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut*, 1998, vol. 43, no. 1, pp. 128–133. https://doi.org/10.1136/gut.43.1.128

23. Bachem M. G., Schneider E., Groß H., Weidenbach H., Schmid R. M., Menke A., Siech M., Beger H., Grünert A., Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*, 1998, vol. 115, no. 2, pp. 421–432. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70209-4

24. Zimmermann A., Gloor B., Kappeler A., Uhl W., Friess H, Büchler M. W. Pancreatic stellate cells contribute to regeneration early after acute necrotising pancreatitis in humans. *Gut*, 2002, vol. 51, no. 4, pp. 574–578. https://doi.org/10.1136/gut.51.4.574

25. Lugea A., Nan L., French S. W., Bezerra J. A., Gukovskaya A. S., Pandol S. J. Pancreas recovery following cerulein-induced pancreatitis is impaired in plasminogen-deficient mice. *Gastroenterology*, 2006, vol. 131, no. 3, pp. 885–899. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.06.023

26. Jaster R., Hilgendorf I., Fitzner B., Brock P., Sparmann G., Emmrich J., Liebe S. Regulation of pancreatic stellate cell function *in vitro*: biological and molecular effects of all-transretinoic acid. *Biochemical Pharmacology*, 2003, vol. 66, no. 4, pp. 633–641. https://doi.org/10.1016/s0006-2952(03)00390-3

27. Talukdar R., Tandon R. K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *Journal Gastroenterology and Hepatology*, 2008, vol. 23, no. 1, pp. 34–41. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x

28. Bachem M. G., Schünemann M., Ramadani M., Siech M., Beger H., Buck A., Zhou S., Schmid-Kotsas A., Adler G. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells. *Gastroenterology*, 2005, vol. 128, no. 4, pp. 907–921. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.036

29. Phillips P. A., McCarroll J. A., Park S., Wu M.-J., Pirola R., Korsten M., Wilson J. S., Apte M. V. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut*, 2003, vol. 52, no. 2, pp. 275–282. https://doi.org/10.1136/gut.52.2.275

30. Vonlaufen A., Joshi S., Qu C., Phillips P. A., Xu Z., Parker N. R., Toi C. S., Pirola R. C., Wilson J. S., Goldstein D., Apte M. V. Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells. *Cancer Research*, 2008, vol. 68, no. 7, pp. 2085–2093. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-2477

31. Apte M. V., Haber P. S., Darby S. J., Rodgers S. C., McCaughan G. W., Korsten M. A., Pirola R. C., Wilson J. S. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut*, 1999, vol. 44, no. 4, pp. 534–541. https://doi.org/10.1136/gut.44.4.534

32. Luttenberger T., Schmid-Kotsas A., Menke A., Siech M., Beger H., Adler G., Grünert A., Bachem M. G. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Laboratory Investigation*, 2000, vol. 80, no. 1, pp. 47–55. https://doi.org/10.1038/labinvest.3780007

33. Schneider E., Schmid-Kotsas A., Zhao J., Weidenbach H., Schmid R. M., Menke A., Adler G., Waltenberger J., Grünert A., Bachem M. G. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2001, vol. 281, no. 2, pp. C532–C543. https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.281.2.c532

34. Shek F. W.-T., Benyon R. C., Walker F. M., McCrudden P. R., Pender S. L. F., Williams E. J., Johnson P. A., Johnson C. D., Bateman A. C., Fine D. R., Iredale J. P. Expression of transforming growth factor-β1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis. *American Journal of Pathology*, 2002, vol. 160, no. 5, pp. 1787–1798. https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)61125-x

35. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J., Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut*, 2002, vol. 50, no. 4, pp. 535–541. https://doi.org/10.1136/gut.50.4.535

36. Phillips P. A., Wu M. J., Kumar R. K., Doherty E., McCarroll J. A., Park S., Pirola R. C., Wilson J. S., Apte M. V. Cell migration: a novel aspect of pancreatic stellate cell biology. *Gut*, 2003, vol. 52, pp. 677–682. https://doi.org/10.1136/gut.52.5.677

37. Hama K., Ohnishi H., Aoki H., Kita H., Yamamoto H., Osawa H., Sato K., Tamada K., Mashima H., Yasuda H., Sugano K. Angiotensin II promotes the proliferation of activated pancreatic stellate cells by Smad7 induction through a protein kinase C pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, vol. 340, no. 3, pp. 742–750. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.069

38. Gao R., Brigstock D. R. Connective tissue growth factor (CCN2) in rat pancreatic stellate cell function: integrin alpha5beta1 as a novel CCN2 receptor. *Gastroenterology*, 2005, vol. 129, no. 3, pp. 1019–1030. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.06.067

39. Aoki H., Ohnishi H., Hama K., Shinozaki S., Kita H., Osawa H., Yamamoto H., Sato K., Tamada K., Sugano K. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to pro-inflammatory cytokines. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2007, vol. 292, no. 1, pp. C259–C268. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00030.2006

40. Ohnishi N., Miyata T., Ohnishi H., Yasuda H., Tamada K., Ueda N., Mashima H., Sugano K. Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis. *Gut*, 2003, vol. 52, no. 10, pp. 1487–1493. https://doi.org/10.1136/gut.52.10.1487

41. Masamune A., Satoh M., Kikuta K., Suzuki N., Satoh K., Shimosegawa T. Endothelin-1 stimulates contraction and migration of rat pancreatic stellate cells. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, vol. 11, no. 39, pp. 6144–6151. https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6144

42. Ammann R. W., Heitz P. U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*, 1996, vol. 111, no. 1, pp. 224–231. https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698203

43. Detlefsen S., Sipos B., Feyerabend B., Klöppel G. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines. *Modern Pathology*, 2006, vol. 19, no. 8, pp. 1019–1026. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800613

44. Masamune A., Shimosegawa T. Pancreatic stellate cells – Multi-functional cells in the pancreas. *Pancreatology*, 2013, vol. 13, no. 2, pp. 102–105. https://doi.org/10.1016/j.pan.2012.12.058

45. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*, 2008, vol. 43, no. 11, pp. 823–832. https://doi.org/10.1007/s00535-008-2249-7

Информация об авторах

Воробей Александр Владимирович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dept-surg@hotmail.com, ORCID 0000-0003-4710-5996

Шулейко Анатолий Чеславович – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: shuleika1961@gmail.com, ORCID 0000-0002-4721-7341

Владимирская Татьяна Эрнстовна – канд. биол. наук, заведующий отделом. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь)

Швед Иван Адамович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь)

Вижинис Ежи Ионас – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: vigman@mail.ru

Макки Макки Юсеф – клинический ординатор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь)

Information about the authors

Aleksandr V. Varabei – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dept-surg@hotmail.com, ORCID 0000-0003-4710-5996

Anatolii C. Shuleika – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shuleika1961@gmail.com, ORCID 0000-0002-4721-7341

Tat'yana E. Vladimirovskaya – Ph. D. (Biol.), Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus)

Ivan A. Shved – D. Sc. (Med.), Professor, Chief researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus)

Ezhi Ionas Vizhinis – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vigman@mail.ru

M. Y. Makki – clinical resident. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus)

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 612.112.93:571.27
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-405-413

Поступила в редакцию 03.09.2018
Received 03.09.2018

И. В. Романова[1,2], А. Е. Гончаров[1,2], Н. И. Дударева[3]

[1]Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь
[2]Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь
[3]10-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

ПРИМЕНЕНИЕ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ И ДЕГРАНУЛЯЦИИ БАЗОФИЛОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Аннотация. В настоящее время известно несколько маркеров активации и дегрануляции базофилов, применяемых в тесте активации базофилов, однако активно используются лишь CD63 и CD203c. С учетом возможности использования и клинической значимости в работе изучены маркеры активации и дегрануляции CD11b, CD13, CD63, CD69, CD107a, CD164, CD203c и CD300a. Показано, что маркер дегрануляции CD107a и маркер активации CD11b обладают высокой чувствительностью и специфичностью и могут применяться для диагностики гиперчувствительности к пыльцевым аллергенам.

Ключевые слова: аллергия, базофилы, маркеры, активация, проточная цитометрия

Для цитирования: Романова, И. В. Применение маркеров активации и дегрануляции базофилов для диагностики пыльцевой аллергии / И. В. Романова, А. Е. Гончаров, Н. И. Дударева // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 405–413. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-405-413

I. U. Ramanava[1,2], A. Y. Hancharou[1,2], N. I. Dudarava[3]

[1]Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus
[2]Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
[3]10th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

APPLICATION OF BASOPHIL ACTIVATION AND DEGRANULATION MARKERS FOR DIAGNOSIS OF POLLEN ALLERGY

Abstract. There are several basophil activation and degranulation markers for basophil activation test discovered in recent years. However, only CD63 and CD203c are actively used. The activation and degranulation markers (CD11b, CD13, CD63, CD69, CD107a, CD164, CD203c and CD300a) were characterized from the point of view of the possibility to use for BAT and their clinical efficiency. It has been shown that the degranulation marker CD107a and the activation marker CD11b have high sensitivity and specificity and can be used to diagnose hypersensitivity to pollen allergens.

Keywords: allergy, basophils, markers, activation, flow cytometry

For citation: Ramanava I. U., Hancharou A. Y., Dudarava N. I. Application of basophil activation and degranulation markers for diagnosis of pollen allergy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 405–413 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-405-413

Введение. Тест активации базофилов (BAT, basophil activation test) – высокоэффективный метод диагностики гиперчувствительности немедленного типа, в частности, к пыльцевым, пищевым аллергенам, а также к лекарственной аллергии [1]. Метод заключается в регистрации маркеров активации и дегрануляции базофилов крови пациента после их специфической стимуляции аллергеном. Для проведения исследования используют самые разные молекулы, отражающие изменение функционального состояния базофилов в процессе активации. Наиболее часто используемыми маркерами являются CD63 и CD203c, реже – CD107a, CD13, CD164 и др. До настоящего времени сравнительная оценка клинической эффективности использования того или иного маркера базофилов или их сочетания для диагностики аллергии не проводилась.

© Романова И. В., Гончаров А. Е., Дударева Н. И., 2018

Цель исследования – изучить чувствительность и специфичность маркеров активации и дегрануляции базофилов для диагностики IgE-опосредованной гиперчувствительности к пыльце тимофеевки.

Объекты и методы исследования. В группу исследования были включены 16 образцов периферической крови пациентов, находящихся на лечении в УЗ «10-я городская клиническая больница», сенсибилизированных к пыльце тимофеевки, с клиническими диагнозами: аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма. Средний возраст составил 28 (21–48) лет. Верификацию диагноза проводили на основании жалоб, анамнеза, результатов клинического осмотра и кожных проб. Контрольную группу составили 10 образцов периферической крови добровольцев, из них у 6 пациентов в анамнезе аллергические реакции отсутствовали, у 4 – не отмечались аллергические реакции на другие пыльцевые аэроаллергены, за исключением тимофеевки («атопический» контроль). Забор крови производили из кубитальной вены в пробирку с гепарином в качестве антикоагулянта.

Тест активации базофилов. Постановку теста активации базофилов осуществляли не позднее чем через 2 ч после забора крови. Кровь в количестве 100 мкл инкубировали с экстрактом пыльцы тимофеевки (SEVAPHARMA, Чехия) в разведении 1:100 и anti-IgE (1 мкг/мл, клон 4H10) в качестве положительного контроля в течение 20 мин при 37 °C. Процесс активации в пробах останавливали путем воздействия температуры –20 °C в течение 1 мин. Затем добавляли моноклональные антитела производства ExBio, Чехия: CD11b – APC (клон MEM-174), CD13 – PerCP-Cy5.5 (клон WM15), CD69 – PE (клон FN50), CD203c – APC (клон NP4D6), CD300a – PE (клон MEM-260), CD123 – APC (клон 6H6); производства Beckman Coulter, США: CD63 – FITC (клон CLBGran/12), CD123 – PE (клон SSDCLY107D2), HLA-DR – FITC (клон IM1638U), HLA-DR – PE-Cy 7 (клон Immu-357); производства Miltenyi Biotec, Германия: CD107a – PE-Cy 7 (клон H4A3,), CD164 – PE (клон N6B6). Полученную смесь тщательно смешивали на шейкере и инкубировали на протяжении 15 мин при температуре от +2 до +8 °C в темноте. После чего лизировали эритроциты раствором хлорида аммония 10 мин при температуре от +18 до +25 °C в темноте. Пробирки центрифугировали при 200–300 g 5 мин для осаждения клеток и проводили учет на проточном цитометре BD FACSCalibur. При этом в каждой пробе учитывали не менее 500 базофилов. Данные анализировали при помощи программного обеспечения Weasel версии 3.0.2 [2].

Оценка результатов BAT и статистический анализ. Оценивали индекс активации базофилов по каждому маркеру путем расчета соотношения процента и/или интенсивности экспрессии маркера базофилов в пробах с аллергеном к проценту и/или интенсивности данного маркера в отрицательном контроле. Для маркеров дегрануляции базофилов CD63 и CD107a оценивали также разницу между активированными и неактивированными базофилами, которая должна была составлять не менее 5 %.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программ Statistica версии 12 (StatSoft, США), StatPlus версии 4.9 (AnalystSoft, Канада), MedCalc версии 17 (MedCalc Software, Бельгия). Значения показателей представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана, а 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей. Учитывая отсутствие в большинстве исследованных выборок нормального распределения, для сравнения групп данных и изучения корреляционных взаимосвязей использовали непараметрические методы. Диагностическую ценность показателей определяли с помощью метода ROC-анализа с расчетом площади под рабочей характеристической кривой (AUROC) [3, 4]. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Всего было исследовано 26 образцов периферической крови. Из них 16 образцов от пациентов, сенсибилизированных к пыльце тимофеевки. Образцы крови с гепарином в качестве антикоагулянта доставляли для исследования в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии в течение не более чем 2 ч после забора крови. При этом температура хранения и транспортировки составляла 18–26 ° C [5].

Контрольную группу составили образцы периферической крови здоровых доноров ($n = 6$), у которых отсутствовали клинические проявления аллергии на аэроаллергены, что подтверждалось отрицательными кожными пробами. В качестве атопического контроля в целях определе-

ния специфичности активации базофилов на пыльцевой аллерген в исследование были включены 4 образца периферической крови пациентов, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом на пыльцу деревьев. Отсутствие сенсибилизации к пыльце тимофеевки подтверждали отрицательными кожными пробами и определением специфического IgE (ИФА).

Три образца (11,5 %) периферической крови (два из группы пациентов, один из контрольной группы) были исключены из исследования в связи с отсутствием активации под действием положительного контроля anti-IgE (так называемые «неотвечающие» базофилы). По данным различных исследований, доля таких «неотвечающих» базофилов составляет до 6–17 %, при этом пациенты имеют положительные кожные пробы на клинически значимые аллергены [6]. Причиной феномена «неотвечающих базофилов» считают дефицит экспрессии протеина Syk базофилами [7]. У таких пациентов высокий риск получения ложноотрицательных результатов BAT, что обусловливает необходимость их исключения из исследования.

В качестве аллергена для проведения BAT выступал диагностический аллерген экстракта тимофеевки в разведении 1:100. Разведение аллергена было выбрано экспериментально таким образом, чтобы вызывать активацию не менее 50 % базофилов.

Анализ исследуемых образцов на проточном цитометре включал гейтирование базофилов среди мононуклеаров способом CD123+HLA-DR– на цитограмме. Данный способ гейтирования является оптимальным для идентификации базофилов, содержит минимальное количество контаминирующих клеток, характеризуется стабильностью экспрессии CD123 при специфической активации базофилов [8].

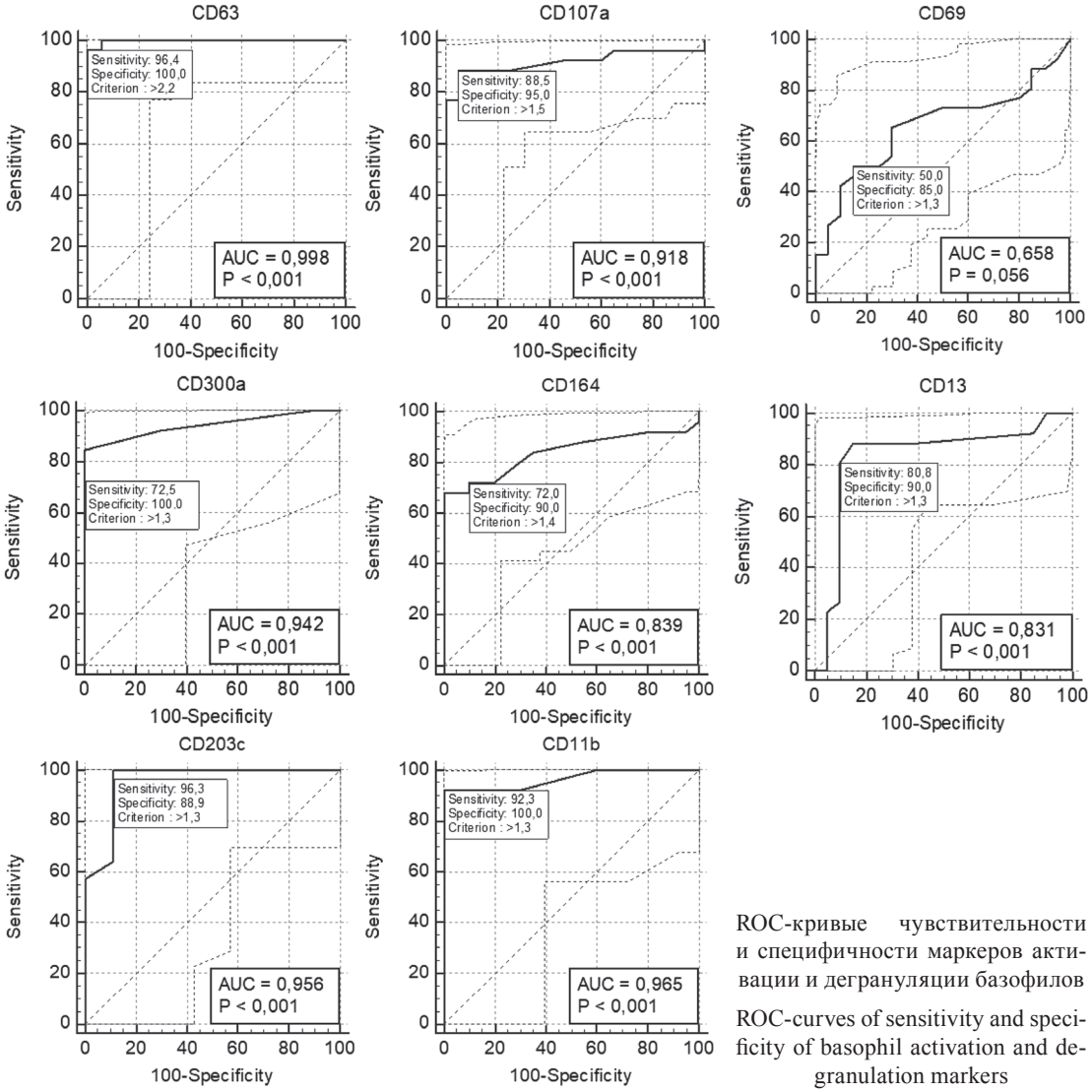
Для интерпретации результатов рассчитывали степень изменения экспрессии молекул, так называемый индекс активации (ИА), т. е. соотношение величины экспрессии молекулы в положительном контроле к ее значению в отрицательном контроле. В случае, если процент экспрессии молекулы на нестимулированных базофилах был изначально высоким, ИА оценивали только по изменению интенсивности флуоресценции.

Так, для оценки маркера дегрануляции CD63 ИА рассчитывали по соотношению процентного содержания CD63+ клеток в исследуемой пробе к CD63+ клеткам в отрицательном контроле ($ИА^{63\ \%}$). Для оценки маркера активации CD203c ИА рассчитывали по соотношению интенсивности флуоресценции CD203c клеток в исследуемой пробе к интенсивности флуоресценции CD203c клеток в отрицательном контроле ($ИА^{203cMFI}$). Значения индексов активации всех маркеров активации и дегрануляции базофилов для группы пациентов представлены в таблице.

Значения индекса активации маркеров активации и дегрануляции базофилов в группе пациентов

Activation index of activation and degranulation basophil markers for patient group

№ ИА	CD63		CD203c	CD300a	CD11b	CD69		CD107a		CD13		CD164	
	%	MFI	MFI	MFI	MFI	%	MFI	%	MFI	%	MFI	%	MFI
1Г	2,5	6,5	2,2	1,0	1,4	1,6	1,1	1,1	2,1	1,9	2,5	0,1	1,2
2П	5,7	33,0	2,3	1,7	3,0	0,6	1,0	9,0	20,8	6,1	6,0	6,4	2,5
3Ф	4,8	2,4	2,4	1,2	1,5	1,0	0,8	0,9	2,0	1,0	0,9	0,6	0,7
4Р	12,0	9,3	3,1	1,5	1,9	2,5	0,4	15,6	51,2	0,9	1,5	1,0	3,4
5С	68,9	29,8	4,6	1,9	2,4	10,2	2,4	26,0	135,0	1,3	2,3	1,3	6,4
6М	3,2	2,1	1,8	1,1	1,0	1,2	6,9	2,7	3,5	1,4	1,7	1,5	2,3
7М	12,1	12,3	3,8	1,5	3,0	0,4	0,1	13,5	9,4	7,6	6,0	4,1	21,5
8Х	8,9	24,8	2,5	1,6	1,9	4,4	1,9	12,4	30,8	1,4	1,8	1,3	3,0
9К	8,4	42,8	3,1	1,6	2,9	7,0	1,5	20,2	72,2	4,3	6,6	3,6	14,2
10Т	13,9	26,2	3,3	1,5	1,7	0,8	1,3	18,0	0,0	2,8	3,4	2,6	6,9
11Е	16,0	75,3	5,1	1,8	3,1	1,7	1,1	73,9	62,8	2,7	6,7	2,2	10,0
12О	2,9	2,7	1,4	1,2	1,5	1,1	1,0	2,4	1,7	1,3	1,1	2,0	1,8
13К	12,2	27,2	2,3	1,4	1,7	15,8	1,8	17,5	44,3	1,3	2,3	1,1	5,0
14М	24,7	104,4	6,2	1,9	2,8	1,8	1,0	46,5	61,5	3,4	4,1	2,3	6,4
Me (25–75)	10,4 (4,8–13,9)	25,5 (6,5–33,0)	2,8 (2,3–13,8)	1,5 (1,2–1,7)	1,9 (1,5–2,9)	1,65 (1,0–4,4)	1,1 (1,0–1,8)	14,55 (2,7–20,2)	25,8 (2,1–61,5)	1,65 (1,3–3,4)	2,4 (1,7–6,0)	1,75 (1,1–2,6)	4,2 (2,3–6,9)



ROC-кривые чувствительности и специфичности маркеров активации и дегрануляции базофилов

ROC-curves of sensitivity and specificity of basophil activation and degranulation markers

Методом ROC-анализа установлена чувствительность и специфичность диагностики пыльцевой аллергии по исследуемым маркерам, а также определена точка диагностически значимого уровня (cut-off point) – величина, используемая для разделения значений на две части (т. е. пациенты с аллергией и без нее). При исследовании ИА по двум значениям (% экспрессии и интенсивность экспрессии) для проведения ROC-анализа учитывали оба значения. Уровень cut-off point определяли по максимальному показателю чувствительности маркера (но не менее 1,3). Графически результаты представлены на рисунке.

Маркеры дегрануляции. Молекула CD63 в настоящее время считается «классической» для проведения BAT, эффективность которого показана для различных видов гиперчувствительности, в том числе для пыльцевых аллергенов [9], аллергии на яды насекомых [10], лекарственной гиперчувствительности [11], пищевой аллергии [12]. В исследовании показано, что для молекулы CD63 наблюдались самые высокие показатели чувствительности и специфичности – 96,4 и 100 % соответственно (уровень cut-off – 2,2).

Молекула CD107a наравне с CD63 относится к семейству LAMP (лизосомально-ассоциированных мембранных липопротеинов) и характеризуется сходным характером экспрессии на нативных и активированных базофилах. Кинетика экспрессии молекулы CD107a при IgE-опосредованной активации базофилов подробно показана в исследовании F. Hennersdorf с соавт. [13] в 2005 г. Однако в настоящее время при выполнении BAT для диагностики гиперчувствительности случаи использования CD107a единичны и не дают представления о клинической эффек-

тивности этой молекулы [14]. В то же время проведенные нами исследования показывают, что активация базофилов сопровождается более выраженным увеличением экспрессии молекулы CD107a в сравнении с маркером CD63, что подтверждают средние значения индекса активации (14,55 (2,7–20,2) и 10,4 (4,8–13,9) соответственно). Учитывая, что для клинического заключения крайне важно точно дифференцировать базофилы в покое и при их активации, полученные результаты убедительно показывают преимущество определения молекулы CD107a при выполнении BAT.

Маркеры активации. Основным по частоте использования для BAT маркером активации является молекула CD203c, привлекательность которой состоит в экспрессии только на базофилах среди клеток периферической крови [15]. С учетом стремления минимизировать количество использованных молекул-маркеров активации для проведения BAT без потери клинической эффективности некоторые исследователи указывают на успешность учета BAT только по маркеру CD203c. Так, для диагностики аллергии на яд перепончатокрылых показана более высокая чувствительность молекулы CD203c в сравнении с CD63 [16]. Схожие выводы были сделаны и при диагностике гиперчувствительности на амоксициллин [17]. Группа исследователей под руководством R. Boumiza [18] также приводит данные о значительном превосходстве CD203c по сравнению с CD63 для диагностики гиперчувствительности. Однако, чтобы оценить клиническую значимость исследуемого аллергена, а также доказать IgE-опосредованную активацию базофилов, что особенно важно для пациентов с лекарственной гиперчувствительностью, наряду с маркерами активации необходимо использовать маркеры дегрануляции. По результатам проведенного исследования представлены высокая чувствительность (96,3 %) и специфичность (88,9 %) маркера CD203c (уровень cut-off – 1,3).

Данные о клинической эффективности маркера CD164 ограничены двумя исследованиями [19, 20], при этом в одном из них отмечена зависимость экспрессии CD164 от концентрации аллергена. В сравнении с CD203c для молекулы CD164 чувствительность и специфичность были несколько ниже – 72,0 и 90,0 % соответственно (уровень cut-off – 1,4).

Молекула CD13 в качестве маркера активации предложена также F. Hennersdorf с соавт. [13]. Клиническая эффективность данного маркера показана в исследовании с использованием рекомбинантных аллергенов, при этом отмечено, что экспрессия CD13 повышалась только при IgE-опосредованной стимуляции и не отвечала на другие стимулы (IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF) [21]. Чувствительность и специфичность данного маркера составила 80,0 и 90,0 % соответственно (уровень cut-off – 1,3).

Известно, что увеличение экспрессии молекулы CD69 может наблюдаться на активированных клетках иммунной системы, включая Т-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, а также эозинофилы. В качестве маркера активации для базофилов молекула CD69 также может использоваться [8]. В одном из исследований выявлена зависимость CD69 от присутствия ИЛ-3 [22]. Однако сведения об эффективности данного маркера для BAT отсутствуют. Нами установлено, что в ответ на пыльцевой аллерген чувствительность и специфичность данного маркера составили 50,0 и 85,0 % соответственно (уровень cut-off – 1,3), что указывает на невозможность его использования с диагностической целью.

Молекулы адгезии группы CD11(abc) изучены в работе B. S. Bochner с соавт. [23], в которой проведена оценка их экспрессии на базофилах под действием различных активаторов, таких как anti-IgE, FMLP, кальциевый ионофор A23187, эйкозаноиды [24]. Кинетический анализ показал, что увеличение экспрессии CD11b предшествует выбросу гистамина и достигает максимума в течение 5 мин. В исследовании D. MacGlashan Jr. [25] показано, что CD11b и CD203c характеризуются одинаковой кинетикой экспрессии, учитывая их одинаковый ответ на одни и те же стимулы и ингибиторы, а также скоростью реагирования. Однако при сравнении чувствительности и специфичности этих маркеров активации показатели для CD11b заметно превышают таковые для CD203c (92,3 и 100 %, уровень cut-off – 1,3), что делает CD11b более выгодным для использования по сравнению с маркером CD203c при проведении BAT.

Активация базофилов под действием специфического стимула также приводит к усилению интенсивности экспрессии ингибиторной иммуноглобулино-подобной молекулы CD300a [26].

В то же время показано, что CD300a ингибирует IgE/FcεR-зависимую дегрануляцию базофилов [27]. Исследования по оценке эффективности использования CD300a для проведения BAT до настоящего времени не проводились. Результаты данного исследования показывают высокую специфичность (100 %), при этом чувствительность составила лишь 72 % (уровень cut-off – 1,3). Однако рекомендации по использованию маркера активации CD300a для проведения BAT ограничены, учитывая неоднозначную функцию данной молекулы.

Комбинирование маркеров. BAT предназначен для диагностики гиперчувствительности немедленного типа и подразумевает специфическую, IgE-опосредованную, активацию базофилов тем или иным аллергеном. Одним из направлений использования BAT является диагностика лекарственной гиперчувствительности, когда может наблюдаться менее выраженная активация базофилов в сравнении, например, с пыльцевой аллергией. Поэтому для усиления диагностической значимости BAT очень важно использовать разные маркеры активации и дегрануляции базофилов.

Сочетание маркеров активации и дегрануляции позволяет добиться 100 %-ной чувствительности, что невозможно с использованием какого-либо одного маркера. При этом специфичность полученных результатов при комбинировании маркеров снизится и будет зависеть от количества используемых маркеров. Таким образом, необходимо включать только те маркеры для BAT, сочетание которых позволит получить максимальную специфичность. В проведенном исследовании сочетание CD63 и CD203c демонстрирует специфичность 77,8 %, такое же значение специфичности и для комбинации CD107a и CD11b. В то же время совместное использование молекул CD107a и CD203c, а также сочетание маркеров дегрануляции CD107a и CD63 позволяет получить максимальную специфичность (88,9 %), что подтверждает высокую диагностическую значимость молекулы CD107a в сравнении с CD63.

Заключение. Эффективность диагностики гиперчувствительности с помощью теста активации базофилов во многом зависит от выбора маркера активации и/или дегрануляции или их сочетания. Для оценки вклада каждого маркера в клиническую эффективность метода необходимо тщательно исследовать чувствительность и специфичность для диагностики конкретного вида аллергии. Учитывая, что наиболее мощная активация базофилов наблюдается при использовании крупномолекулярных аллергенов, исследование клинической значимости маркеров активации и дегрануляции базофилов показана для пациентов, страдающих аллергией на пыльцу тимофеевки. При этом проведена оценка специфичности реагирования каждого маркера базофилов у пациентов без сопутствующей аллергии и «атопическим» контролем.

Показана высокая чувствительность и специфичность маркера дегрануляции CD107a, при этом наблюдается более выраженное и легко определяемое по сравнению с CD63 разделение между активированными и неактивированными базофилами, что служит преимуществом для клинического применения CD107a. Представлены данные, что CD11b может служить новым высокоэффективным маркером активации наряду с CD203c, а также в сочетании с маркером дегрануляции CD107a. Молекулы CD69, CD164, CD13, CD300a характеризуются более низкой чувствительностью и специфичностью, вследствие чего уступают по клинической эффективности другим маркерам для постановки BAT, по крайней мере применительно к пыльцевым аллергенам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease – an overview / B. Eberlein [et al.] // Allergo J. Inter. – 2016. – Vol. 25, N 4. – P. 106–113. https://doi.org/10.1007/s40629-016-0116-2

2. Battye, F. Flow cytometry Consulting [Electronic resource] / F. Battye. – Mode of access : http://www.frankbattye.com.au/Weasel/index.html. – Date of access : 19.06.2016.

3. Fawcett, T. An introduction to ROC analysis / T. Fawcett // Pattern Recogn. Lett. – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 861–874. https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010

4. Eusebi, P. Diagnostic accuracy measures / P. Eusebi // Cerebrovasc. Dis. – 2013. – Vol. 36, N 4. – P. 267–272. https://doi.org/10.1159/000353863

5. Романова, И. В. Оптимизация условий проведения теста активации базофилов / И. В. Романова, А. Е. Гончаров, Н. И. Дударева // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 4. – С. 48–59.

6. Flow-assisted allergy diagnosis: current application and future perspectives / D. G. Ebo [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61, N 9. – P. 1028–1039. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01039.x

7. Syk deficiency in nonreleaser basophils / C. L. Kepley [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 104, N 2. – P. 279–284. https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70367-2

8. Романова, И. В. Оптимизация алгоритма гейтирования базофилов на проточном цитометре: многоцветный анализ / И. В. Романова, А. Е. Гончаров, Н. И. Дударева // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2016. – № 4. – С. 15–24.

9. Basophil activation during pollen season in patients monosensitized to grass pollens / M. Saporta [et al.] // Allergy. – 2001. – Vol. 56, N 5. – P. 442–445. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056005442.x

10. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy / M. Vachová [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2016. – Vol. 37, N 3. – P. 248–255. https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3934

11. Flow-cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics / M. L. Sanz [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2002. – Vol. 32, N 2. – P. 277–286. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01305.x

12. Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy / D. A. Moneret-Vautrin [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1999. – Vol. 82, N 1. – P. 33–40. https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62657-9

13. Identification of CD13, CD107a, and CD164 as novel basophil-activation markers and dissection of two response patterns in time kinetics of IgE-dependent upregulation / F. Hennersdorf [et al.] // Cell Res. – 2005. – Vol. 15, N 5. – P. 325–335. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290301

14. Grass pollen allergen-induced surface expression of CD203C, CD63 and CD107A on CRTH2+ basophils: novel biomarkers for monitoring efficacy of allergen-specific immunotherapy / M. Shamji [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2012. – Vol. 5, suppl. 2. – P. S49. https://doi.org/10.1097/01.WOX.0000411842.94409.90

15. Bühring, H. J. The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis / H. J. Bühring, A. Streble, P. Valent // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2004. – Vol. 133, N 4. – P. 317–329. https://doi.org/10.1159/000077351

16. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy / B. Eberlein-König [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61, N 9. – P. 1084–1085. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01122.x

17. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy / N. Abuaf [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38, N 6. – P. 921–928. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02960.x

18. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63 / R. Boumiza [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2003. – Vol. 33, N 2. – P. 259–265. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01594.x

19. Validation of basophil CD164 upregulation for pollen allergy diagnosis / A. Wolanczyk-Medrala [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2010. – Vol. 58, N 6. – P. 459–465. https://doi.org/10.1007/s00005-010-0104-z

20. The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils / M. Kneidinger [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111, N 6. – P. 3097–3107. https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-104372

21. Recombinant allergens promote expression of aminopeptidase-n (CD13) on basophils in allergic patients / K. Sonneck [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 21, N 1. – P. 11–21. https://doi.org/10.1177/039463200802100103

22. Activation markers of human basophils: CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3 / C. Yoshimura [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109, N 5. – P. 817–823. https://doi.org/10.1067/mai.2002.123532

23. Bochner, B. S. Altered surface expression of CD11 and Leu 8 during human basophil degranulation / B. S. Bochner, S. A. Sterbinsky // J. Immunol. – 1991. – Vol. 146, N 7. – P. 2367–2373.

24. Effects of prostaglandin D(2) and 5-lipoxygenase products on the expression of CD203c and CD11b by basophils / G. Monneret [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2005. – Vol. 312, N 2. – P. 627–634. https://doi.org/10.1124/jpet.104.074823

25. MacGlashan Jr., D. Marked differences in the signaling requirements for expression of cd203c and cd11b versus cd63 expression and histamine release in human basophils / D. MacGlashan Jr. // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 159, N 3. – P. 243–252. https://doi.org/10.1159/000332150

26. Human basophils express the inhibitory receptor CD300a (IRp60) / V. Sabato [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127, N 2. – P. AB75. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.310

27. Mechanism of phosphatidylserine inhibition of IgE/FcεRI-dependent anaphylactic human basophil degranulation via CD300a / V. Sabato [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 134, N 3. – P. 734–737. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.029

References

1. Eberlein B., Santos A. F., Mayorga C., Nopp A., Ferrer M., Rouzaire P., Ebo D., Sabato V., Sanz M. L., Pecaric-Petkovic T., Patil S. U., Hausmann O. V., Shreffler W. G., Korosec P., Knol E. F., Hoffmann H. J. Basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease – an overview. *Allergo Journal International*, 2016, vol. 25, no. 4, pp. 106–113. https://doi.org/10.1007/s40629-016-0116-2

2. Battye F. *Flow cytometry Consulting.* Available at: http://www.frankbattye.com.au/Weasel/index.html (accessed 19.06.2016).

3. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition. Letters*, 2006, vol. 27, no. 8, pp. 861–874. https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010

4. Eusebi P. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovascular Diseases*, 2013, vol. 36, no. 4, pp. 267–272. https://doi.org/10.1159/000353863

5. Romanova I. V., Goncharov A. E., Dudareva N. I. Optimization of basophil activation test technical procedure. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 4, pp. 48–59 (in Russian).

6. Ebo D. G., Sainte-Laudy J., Bridts C. H., Mertens C. H., Hagendorens M. M., Schuerwegh A. J., de Clerck L. S., Stevens W. J. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy*, 2006, vol. 61, no. 9, pp. 1028–1039. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01039.x

7. Kepley C. L., Youssef L., Andrews R. P., Wilson B. S., Oliver J. M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, vol. 104, no. 2, pp. 279–284. https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70367-2

8. Romanova I. V., Goncharov A. E., Dudareva N. I. Optimization of basophil gating algoruthm on flow cytometry: multicolor analysis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2016, no. 4, pp. 15–24 (in Russian).

9. Saporta M., Kamei S., Persi L., Bousquet J., Arnoux B. Basophil activation during pollen season in patients monosensitized to grass pollens. *Allergy*, 2001, vol. 56, no. 5, pp. 442–445. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056005442.x

10. Vachová M., Panzner P., Malkusová I., Hanzlíková J., Vlas T. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2016, vol. 37, no. 3, pp. 248–255. https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3934

11. Sanz M. L., Gamboa P. M., Antépara I., Uasuf C., Vila L., Garcia-Avilés C., Chazot M., De Weck A. L. Flow-cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clinical Experimental Allergy*, 2002, vol. 32, no. 2, pp. 277–286. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01305.x

12. Moneret-Vautrin D. A., Sainte-Laudy J., Kanny G., Frémont S. Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1999, vol. 82, no. 1, pp. 33–40. https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62657-9

13. Hennersdorf F., Florian S., Jakob A., Baumgärtner K., Sonneck K., Nordheim A., Biedermann T., Valent P., Bühring H. J. Identification of CD13, CD107a, and CD164 as novel basophil-activation markers and dissection of two response patterns in time kinetics of IgE-dependent upregulation. *Cell Research*, 2005, vol. 15, no. 5, pp. 325–335. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290301

14. Shamji M., Layhadi J. A., Cheung D. K. M., Khan S. Q., Phippard D. J., Durham S. Grass pollen allergen-induced surface expression of CD203c, CD63 and CD107a on CRTH2+ basophils: novel biomarkers for monitoring efficacy of allergen-specific immunotherapy. *World Allergy Organization*, 2012, vol. 5, suppl. 2, p. S49. https://doi.org/10.1097/01.WOX.0000411842.94409.90

15. Bühring H. J., Streble A., Valent P. The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2004, vol. 133, no. 4, pp. 317–329. https://doi.org/10.1159/000077351

16. Eberlein-König B., Varga R., Mempel M., Darsow U., Behrendt H., Ring J. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy. *Allergy*, 2006, vol. 61, no. 9, pp. 1084–1085. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01122.x

17. Abuaf N., Rostane H., Rajoely B., Gaouar H., Autegarden J. E., Leynadier F., Girot R. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clinical and Experimental Allergy*, 2008, vol. 38, no. 6, pp. 921–928. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02960.x

18. Boumiza R., Monneret G., Forissier M.-F., Savoye J., Gutowski M.-C., Powell W. S., Bienvenu J. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63. *Clinical and Experimental Allergy*, 2003, vol. 33, no. 2, pp. 259–265. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01594.x

19. Wolanczyk-Medrala A., Barg W., Liebhart J., Panaszek B., Nadobna G., Litwa M., Gogolewski G., Medrala W. Validation of basophil CD164 upregulation for pollen allergy diagnosis. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, 2010, vol. 58, no. 6, pp. 459–465. https://doi.org/10.1007/s00005-010-0104-z

20. Kneidinger M., Schmidt U., Rix U., Gleixner K. V., Vales A., Baumgartner C., Lupinek C., Weghofer M., Bennett K. L., Herrmann H., Schebesta A., Thomas W. R., Vrtala S., Valenta R., Lee F. Y., Ellmeier W., Superti-Furga G., Valent P. The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils. *Blood*, 2008, vol. 111, no. 6, pp. 3097–3107. https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-104372

21. Sonneck K., Baumgartner C., Rebuzzi L., Marth K., Chen K. W., Hauswirth A. W., Florian S., Vrtala S., Bühring H. J., Valenta R., Valent P. Recombinant allergens promote expression of aminopeptidase-n (CD13) on basophils in allergic patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 11–21. https://doi.org/10.1177/039463200802100103

22. Yoshimura C., Yamaguchi M., Iikura M., Izumi S., Kudo K., Nagase H., Ishii A., Walls A.F., Ra C., Iwata T., Igarashi T., Yamamoto K., Hirai K. Activation markers of human basophils: CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, vol. 109, no. 5, pp. 817–823. https://doi.org/10.1067/mai.2002.123532

23. Bochner B. S., Sterbinsky S. A. Altered surface expression of CD11 and Leu 8 during human basophil degranulation. *Journal of Immunology*, 1991, vol. 146, no. 7, pp. 2367–2373.

24. Monneret G., Boumiza R., Gravel S., Cossette C., Bienvenu J., Rokach J., Powell W. S. Effects of prostaglandin D(2) and 5-lipoxygenase products on the expression of CD203c and CD11b by basophils. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, vol. 312, no. 2, pp. 627–634. https://doi.org/10.1124/jpet.104.074823

25. MacGlashan Jr. D. Marked differences in the signaling requirements for expression of cd203c and cd11b versus cd63 expression and histamine release in human basophils. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2012, vol. 159, no. 3, pp. 243–252. https://doi.org/10.1159/000332150

26. Sabato V., Verweij M., Bridts C., De Clerck L., Stevens W., Schiavino D., Ebo D. Human Basophils express the inhibitory receptor CD300a (IRp60). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, vol. 127, no. 2, p. AB75. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.310

27. Sabato V., Boita M., Shubber S., Bridts C. H., Shibuya A., De Clerck L. S., Falcone F. H., Ebo D. G. Mechanism of phosphatidylserine inhibition of IgE/FcεRI-dependent anaphylactic human basophil degranulation via CD300a. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, vol. 134, no. 3, pp. 734–737. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.029

Информация об авторах

Романова Ирина Владимировна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: romanovairavlad@gmail.com

Гончаров Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, директор. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: andrei.hancharou@gmail.com

Дударева Наталья Ивановна – канд. мед. наук, заведующий отделением. 10-я городская клиническая больница (ул. Уборевича, 73, 220096, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lpu10gkb@rambler.ru

Information about the authors

Iryna U. Ramanava – Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus) E-mail: romanovairavlad@gmail.com

Andrei Y. Hancharou – Ph. D. (Med.), Director. The Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: andrei.hancharou@gmail.com

Natalia I. Dudarava – Ph. D. (Med.), Head of the Department. 10th City Clinical Hospital (73, Uborevich Str., 220096, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lpu10gkb@rambler.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 611.711-007.21
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-414-421

Поступила в редакцию 27.06.2018
Received 27.06.2018

С. Л. Кабак[1], В. В. Заточная[1], Н. О. Жижко-Михасевич[2]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[2]Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОЗВОНКОВ

Аннотация. В статье дано описание радиологического фенотипа пороков развития позвонков при врожденном сколиозе и обсуждены возможные механизмы морфогенеза некоторых из этих аномалий. Приведено 5 случаев полного или частичного расщепления в сагиттальной плоскости тела одного из грудных позвонков – бабочковидного. Передняя расщелина сочеталась с другими пороками развития осевого скелета: конкресценцией тел, дуг и отростков позвонков, правосторонним или левосторонним полупозвонком, *spina bifida posterior*. У всех пациентов имелась сколиотическая деформация позвоночника с правосторонней или левосторонней дугой искривления. У плодов человека первого триместра гестации без видимых пороков развития в хрящевой закладке тела грудных позвонков выявлено присутствие от одного до трех центров окостенения, а у плода с экзэнцефалией – отсутствие зачатка межпозвонкового диска между телами С2 и С3.

По данным литературы, этиология врожденных пороков развития позвонков мультифакториальная. В патогенезе данной патологии имеет значение нарушение локального кровотока из-за аномального хода межсегментарных артерий и, как следствие, полное или частичное неразделение смежных сомитов или ассоциированной с ними мезенхимы. Возможной причиной передней расщелины, по мнению авторов, может быть несвоевременная инволюция сосудистых каналов, врастание которых в хрящевую закладку тела позвонка предшествует появлению в ней центра окостенения. Обнаруженное нами отсутствие на значительном протяжении межпозвоночного диска между хрящевыми закладками тел С2 и С3 у плода человека с экзенцефалией свидетельствует о тесной взаимосвязи развития осевого скелета и нервной трубки.

Ключевые слова: бабочковидный позвонок, полупозвонок, врожденный сколиоз, плоды человека, центр окостенения

Для цитирования: Кабак, С. Л. Рентгенологический фенотип врожденных пороков развития позвонков / С. Л. Кабак, В. В. Заточная, Н. О. Жижко-Михасевич // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 414–421. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-414-421

S. L. Kabak[1], V. V. Zatochnaya[1], N. O. Zhizhko-Mikhasevich[2]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[2]Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

X-RAY GENETIC PHENOTYPE OF CONGENITAL DISEASE DEVELOPMENT

Abstract. The aim of the study is to describe the radiological phenotype of vertebral malformations in congenital scoliosis and to discuss the possible mechanisms of morphogenesis of some of these anomalies. The article describes 5 cases of complete or partial splitting in the sagittal plane of the body of one of the thoracic vertebrae (butterfly-shaped vertebra). The anterior vertebral cleft was combined with other congenital vertebral anomalies: block of vertebra, hemivertebrae, spina bifida posterior. All patients had scoliosis with right-sided or left-sided curves. In the human fetuses of the first trimester of gestation without visible malformations in the cartilaginous anlages of the thoracic vertebral bodies we revealed the presence of one o three centers of ossification, and in the fetus with exensephaly – the lack of the intervertebral disc anlage between the bodies C2-C3.

According to the published data, the etiology of congenital vertebral anomalies is multifactorial. In the pathogenesis of this pathology, there is a violation of local blood flow due to the anomalous course of intersegmental arteries and as a consequence – a complete or partial separation of adjacent somites or associated mesenchyme. According to the published data, a possible cause of the anterior cleft may be untimely an involution of cartilage canals, the growth of which in the cartilaginous anlage of the vertebral body precedes the appearance of the ossification center. The absence of the intervertebral disk

© Кабак С. Л., Заточная В. В., Жижко-Михасевич Н. О., 2018

at a considerable length between the cartilaginous anlages of bodies 2 and 3 of the cervical vertebrae in the human fetus with exencephaly indicates a close relationship between the axial skeleton and the neural tube.

Keywords: butterfly vertebra, hemivertebra, congenital scoliosis, human fetuses, ossification center

For citation: Kabak S. L., Zatochnaya V. V., Zhizhko-Mikhasevich N. O. X-ray genetic phenotype of congenital disease development. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 414–421 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-414-421

Введение. Врожденные пороки морфогенеза позвонков, составляющие среди аномалий развития скелета около 3 % [1], представляют собой серьезную медицинскую проблему, так как часто сопровождаются такими деформациями позвоночного столба, как сколиоз и кифоз [2]. В общей популяции аномалии позвонков встречаются с частотой 0,13–0,5 случая на 1000 живых новорожденных, хотя реальная распространенность этой патология в популяции неизвестна, так как у многих людей она не сопровождается клинической симптоматикой [3].

Врожденные аномалии позвонков классифицируются как дефекты формы позвонков, следствие нарушения сегментации или комбинированные пороки [4, 5]. Наиболее часто встречающимся вариантом дефекта формы являются клиновидные позвонки и полупозвонки (гемивертебра), которые в зависимости от взаимоотношения с соседними сегментами позвоночного столба классифицируются на четыре типа: сегментированные, полусегментированные, вклинившиеся и несегментированные. Два боковых гемивертебра называются бабочковидным позвонком. Блокированные позвонки являются следствием дефектов сегментации. Блокирование может быть билатеральным (полный блок) или односторонним (неполный блок), когда сливаются только боковые части смежных позвонков. Степень выраженности врожденного сколиоза, который часто формируется при наличии дефектов формы, зависит от типа полупозвонка и места его локализации, количества дефектных позвонков и их расположения относительно друг друга, а также от возраста пациента [6].

В литературе имеются общие сведения относительно источников развития отдельных частей позвонков и последовательных стадий гистогенеза входящих в их состав тканей у зародышей человека и животных [5, 7]. При этом указывается на тесную взаимосвязь развития осевого скелета и нервной трубки. Однако данные о патогенезе отдельных типов дефектов формы, например передней расщелины тела позвонка, весьма противоречивы.

Цель исследования – описать радиологический фенотип пороков развития позвонков при врожденном сколиозе и обсудить возможные механизмы морфогенеза некоторых из этих аномалий.

Материалы и методы исследования. Передняя расщелина позвонка была выявлена у 5 пациентов – у 1 мальчика в возрасте 6 лет и 4 пациенток женского пола в возрасте 5, 12, 15 и 16 лет. Исследование проводилось на аппарате для рентгеновской компьютерной томографии Siemens Somatom Emotion 16, в спиральном режиме; толщина среза 1,5 или 1 мм. В работе с пациентами и при подготовке публикации соблюдали этические принципы, предписанные Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) пересмотра 2013 г.

Проведено микроскопическое исследование сагиттальных и поперечных гистологических срезов 11 плодов человека 8–16 недель гестации, полученных в результате спонтанных абортов. Срезы толщиной 12 мкм были окрашены гематоксилином и эозином.

Результаты исследования. У каждого из пациентов бабочковидную форму имел один из грудных позвонков (Th_6, Th_8, Th_9, Th_{10} или Th_{11}). При этом в 4 случаях на РКТ-сканах его тело состояло из двух половин треугольной формы, основанием обращенных в латеральную сторону, а вершиной – к средней линии (рис. 1). У 6-го грудного позвонка две половины тела были одинакового размера. У остальных позвонков разделение происходило на две асимметричные части. На аксиальном скане две половины тела на всем протяжении разделяла щель. Она была ориентирована в переднезаднем направлении (рис. 2). Только у одного позвонка (Th_8) сагиттальная щель, которая начиналась на вентральной поверхности тела позвонка, доходила до его середины (рис. 3).

Одновременно с передней расщелиной тела выявлялись аплазия ножки дуги бабочковидного позвонка, блок правого и левого края его тела со смежными позвонками, конкресценция пластинок дуги, сращение поперечных и суставных отростков. В одном случае (Th_6) ножки дуги позвонка, поперечные, суставные и остистый отросток бабочковидного позвонка не имели видимых изменений.



Рис. 1. Бабочковидный позвонок Th_{11} (3D-реконструкция позвоночника, вид спереди). Компьютерная томограмма

Fig. 1. Butterfly vertebra Th_{11} (3D-reconstruction of the spine, frontal view). CT scan



Рис. 2. Девятый грудной позвонок (Th_9) с полной сагиттальной щелью тела и *spina bifida posterior* в аксиальной проекции (костные дефекты указаны стрелками). Компьютерная томограмма

Fig. 2. Thoracic vertebrae (Th_9), with complete sagittal cleft of the body and *spina bifida posterior* in axial projection (bone defects are indicated by arrows). CT scan

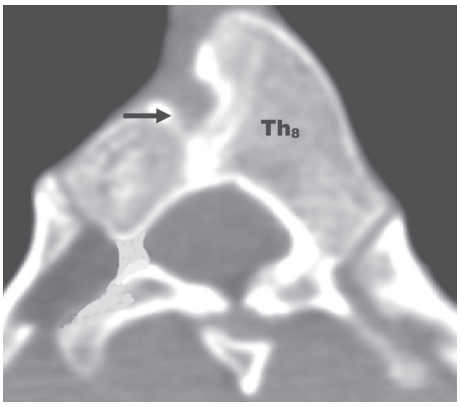


Рис. 3. Неполная сагиттальная щель тела восьмого грудного позвонка (Th_8) в аксиальной проекции. (костный дефект указан стрелкой). Компьютерная томограмма

Fig. 3. Incomplete sagittal cleft of the body of the eighth thoracic vertebra (Th_8) in axial projection (bone defect is indicated by arrow). CT scan

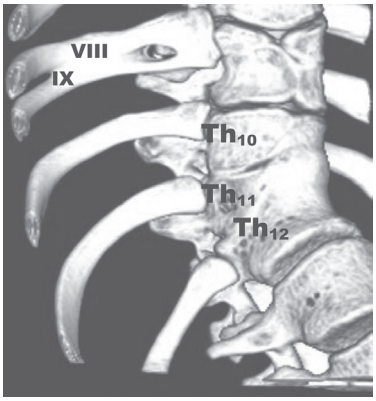


Рис. 4. Костный блок тел и дуг нижних грудных позвонков, конкресценция ребер (3D-реконструкция грудного отдела позвоночника, вид с правой стороны). Компьютерная томограмма

Fig. 4. Block of the lower thoracic vertebrae bodies and arcs, intercostal block (3D-reconstruction of the thoracic spine, right side view). CT scan

При рентгенологическом исследовании также были выявлены аномалии строения других позвонков: частичный или полный костный блок тел, конкресценция паравертебральных отрезков ребер (рис. 4), правосторонний или левосторонний шейный и грудные полупозвонки (рис. 5), конкресценция пластинок дуг смежных позвонков (рис. 6), *spina bifida posterior* одного или одновременно нескольких грудных и шейных позвонков (см. рис. 2, 6).

У всех пациентов имелась сколиотическая деформация позвоночника с правосторонней или левосторонней дугой искривления.

У 12-недельных плодов человека закладки позвонков всех отделов позвоночного столба полностью хрящевые. В C2–L5 позвонках присутствует по три центра окостенения: один – в теле, два других – в каждой половине дуги. В этих местах находятся гипертрофированные хрящевые клетки, которые окружает обызвествленный межклеточный матрикс. В теле позвонка окостенение происходит по эндохондральному типу, т. е. образование костной ткани осуществляется за счет врастания клеток надхрящницы по ходу сосудистых каналов. Эти клетки дифференцируются в остеобласты, продуцирующие остеоид на фрагментах обызвествленного хрящевого матрикса. У плодов человека без видимых врожденных аномалий развития в телах отдельных грудных и поясничных позвонков нами обнаружено наличие двух и даже трех центров окостенения, расположенных по обе стороны от средней линии (рис. 7, 8).

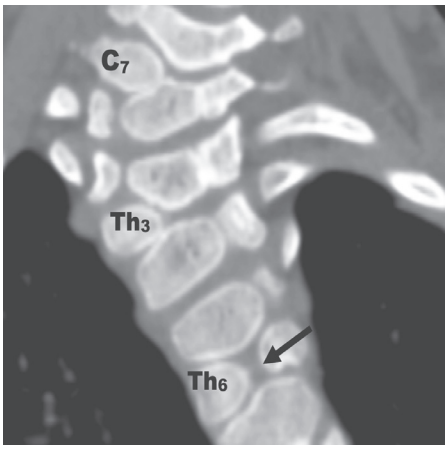


Рис. 5. Шейный (C_7) и грудной (Th_3) полупозвонки, бабочковидный позвонок Th_6 во фронтальной проекции (костный дефект указан стрелкой). Компьютерная томограмма

Fig. 5. Cervical C_7 and thoracic Th_3 hemivertebrae, butterfly vertebra Th_6 in frontal projection (bone defect is indicated by arrow). CT scan

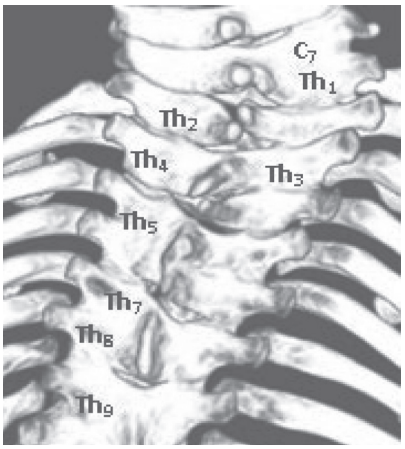


Рис. 6. *Spina bifida posterior* и конкресценция дуг грудных позвонков (3D-реконструкция позвоночника, вид сзади). Компьютерная томограмма

Fig. 6. *Spina bifida posterior* and concrescence arcs of thoracic vertebrae (3D-reconstruction of the thoracic spine, back view). CT scan

У плодов первого триместра беременности хрящевые закладки смежных позвонков разделяют участки плотно расположенных мезенхимных клеток (зачатки межпозвоночных дисков) с остатками хорды в центре, сохранившимися на протяжении поясничных и крестцовых отделов позвоночника. У 8-недельного возраста плода с экзэнцефалией – видимой макроскопически аномалией развития центральной нервной системы – выявлено отсутствие зачатка межпозвоночного диска между хрящевыми закладками тел 2-го и 3-го шейных позвонков (рис. 9).

Обсуждение. Врожденные пороки развития позвонков формируются в результате нарушения одного из этапов органогенеза и гистогенеза этих структур. Источником развития позвонков являются три области склеротома сомитов [8]. Мезенхима парных боковых областей дает начало ребрам, ножкам и пластинкам дуги позвонка. Тела позвонков и межпозвоночные диски развиваются из мезенхимы, расположенной аксиально. При этом дуга позвонка формируется за счет каудальной половины одного сомита, а его тело – из двух смежных сомитов [9].

У человека на 4-й неделе развития клетки склеротома сомитов мигрируют в вентромедиальном направлении, формируя мезенхимные закладки тел позвонков. Начиная с 6-й недели эмбриогенеза в закладках начинается процесс хондрификации, а уже к 8–9-й неделе гестации они ста-

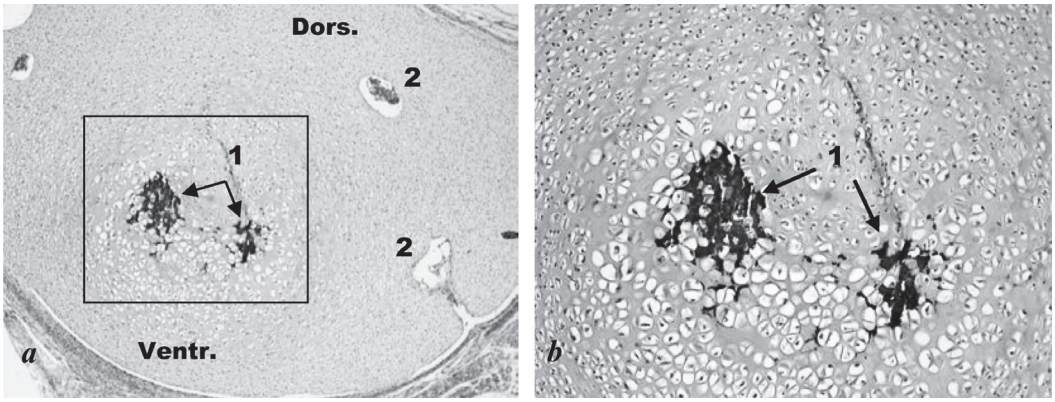


Рис. 7. Поясничный позвонок 12-недельного плода человека (поперечный срез): 1 – центр окостенения; 2 – сосудистый канал; Dors. – дорсальная поверхность тела позвонка; Ventr. – вентральная поверхность тела позвонка. Микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. ×50 (*a*), ×100 (*b*)

Fig. 7. Lumbar vertebra of a 12-week old human fetus (transverse section): 1 – the center of ossification; 2 – vascular canal; Dors. – dorsal surface of the vertebral body; Ventr. – ventral surface of the vertebral body. Micrograph. Hematoxylin-eosin staining. ×50 (*a*), ×100 (*b*)

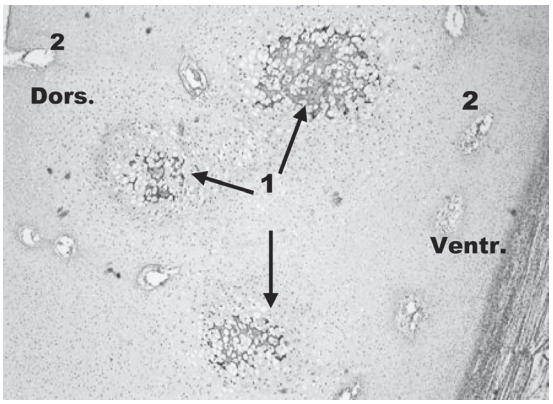


Рис. 8. Грудной позвонок 16-недельного плода человека (поперечный срез): 1 – центр окостенения; 2 – сосудистый канал; Dors. – дорсальная поверхность тела позвонка; Ventr. – вентральная поверхность тела позвонка. Микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. ×50

Fig. 8. Thoracic vertebra of a 16-week old human fetus (transverse section): 1 – center of ossification; 2 – vascular cartilage canal; Dors. – dorsal surface of vertebral body; Ventr. – ventral surface of vertebral body. Microphotograph. Hematoxylin-eosin staining. ×50

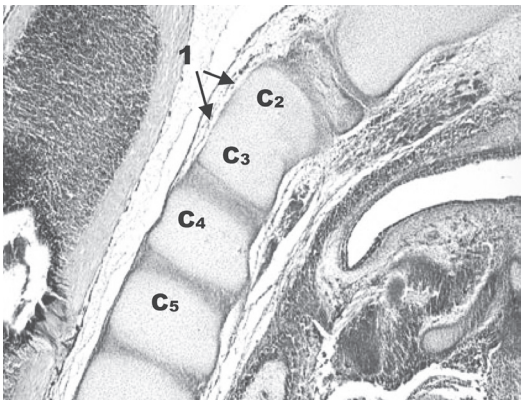


Рис. 9. Шейный отдел 8-недельного плода человека с экзенцефалией (сагиттальный срез): 1 – срастание тел позвонков. Микрофотография. Окраска гематоксилином и эозином. ×25

Fig. 9. Cervical vertebrae of a 8-week old human fetus with exencephaly (sagital section): 1 – blok vertebrae. Microphotograph. Hematoxylin-eosin staining. ×25

новятся полностью хрящевыми [10]. Превращение мезенхимных клеток в хрящевые индуцирует хорда – транзиторная эмбриональная структура, которая находится в вентральной части закладки тела позвонка и постепенно замещается хрящом на протяжении 7–12-й недели эмбриогенеза [11]. В последующем, в начале плодного периода развития (10–11-я неделя эмбриогенеза), в хрящевых закладках появляются три первичных центра окостенения – один в теле и по одному в каждой половине дуги позвонка [12]. Вариантом нормы считается наличие в теле позвонка не одного, а двух центров окостенения. Один из них лежит ближе к вентральной поверхности тела, другой – ближе к его дорсальной поверхности. У таких плодов при рентгенологическом исследовании позвоночника создается иллюзия присутствия щели, ориентированной во фронтальной плоскости. При гистологическом исследовании между двумя половинами тела позвонка находятся гиалиновый хрящ, мезенхимные клетки и кровеносные сосуды [13]. С возрастом, по мере увеличения размеров центров окостенения, щель в теле позвонка исчезает, не оказывая влияния на нормальное развитие позвоночника [14].

Одной из разновидностей врожденных дефектов формы позвонка является его передняя расщелина (*spina bifida anterior*), ориентированная в сагиттальной плоскости. Она полностью или частично разделяет тело позвонка на две обычно одинаковые по размеру части треугольной формы (боковые полупозвонки), которые на рентгенограмме во фронтальной проекции выглядят как крылья бабочки [15]. Отсюда название «бабочковидный позвонок» (англ. *butterfly vertebra*). Впервые переднюю расщелину 12-го грудного позвонка в 1844 г. описал von Rokitansky. В литературе эта врожденная аномалия развития известна под разными названиями: сагиттальная расщелина позвонка, передний рахишизис, передняя *spina bifida* (англ. *sagittal cleft vertebra*, *anterior rachischisis* или *somatoschisis*, *anterior spina bifida*) [16, 17]. Передняя расщелина чаще всего выявляется в поясничных позвонках, реже – в грудном отделе позвоночника [18].

Бабочковидный позвонок может быть как изолированным дефектом без клинической симптоматики, который обнаруживается случайно в ходе рентгенологического обследования по поводу патологических изменений позвоночника, так и дефектом, который сочетается с другими врожденными пороками его морфогенеза, являясь причиной изменения осанки (сколиотической деформации). За период с 1990 по 2015 г. в литературе описано 12 случаев бессимптомного бабочковидного позвонка [19]. В нашем исследовании передняя расщелина сочеталась с гипоплазией или отсутствием отдельных частей грудных позвонков, а также с нарушением сегментации позвоночного столба (блокированные позвонки). В совокупности эти аномалии служат причиной врожденного сколиоза [20].

Врожденные пороки морфогенеза позвонков имеют мультифакториальное происхождение [21]. Они могут возникать под действием внешнесредовых факторов в первые два месяца внутриутробного развития. Например, в экспериментах на животных продемонстрировано, что гипоксический удар на стадии развития, соответствующей 6-й неделе гестации зародыша человека, приводит к формированию таких же аномалий развития, как при врожденном сколиозе. Доказан также тератогенный эффект талидомида, ловастатина, а также ряда препаратов, содержащих прогестерон/эстроген. J. Hesemann с соавт. [3] установили, что в 20 % случаев врожденные пороки развития позвонков сочетались с неблагоприятными внешними воздействиями на зародыш. Присутствие таких факторов, как диабет первого типа у матери, употребление алкоголя, гипертермия, курение, прием кломифена или вальпроевой кислоты, по данным авторов, существенно увеличивает риск врожденной патологии позвоночника.

Конкресценция позвонков может быть связана с нарушением эспрессии гена *Pax-1* [22], а передняя расщелина – с делецией короткого плеча хромосомы 20p.12 [5] или хромосомы 22q11.2 [23].

Синостозирование тел и дуг позвонков является следствием полного или частичного неразделения смежных сомитов или ассоциированной с ними мезенхимы. Вероятно, это происходит на 3–8-й неделе внутриутробного развития в результате нарушения локального кровотока из-за аномального хода межсегментарных артерий [24]. Формирование полупозвонка может быть обусловлено отсутствием одного из хрящевых центров в теле позвонка [25]. Однако в рамках изученной нами выборки трудно с полной уверенностью утверждать, что костный блок тел позвонков является врожденной аномалией развития, а не патологией, сформировавшейся в постнатальном онтогенезе.

Существует точка зрения, что персистирование хорды (или перихордального влагалища) препятствует слиянию двух центров хондрификации в мезенхимной закладке тела позвонка и приводит к появлению передней расщелины позвонка [17]. Однако, учитывая ориентацию хорды в продольном направлении, трудно представить, что при ее персистировании образуется сагиттальная щель, которая полностью делит тело позвонка на две части. Кроме того, у зародышей человека S. Goto, H. K. Uhthoff [26] не подтвердили факт индукции дефектов морфогенеза позвоночника аномальным развитием хорды, который неоднократно был продемонстрирован у низших позвоночных.

Можно предположить, что одной из причин формирования передней расщелины позвонка, расположенной по аналогии с фронтальной щелью в сагиттальной плоскости, является появление в теле нескольких первичных центров окостенения, расположенных по обе стороны от средней линии. Перед появлением центров костеобразования в хрящевую закладку тела позвонка врастают фиброзные перегородки (сосудистые каналы). Они являются транзиторными структурами, и их несвоевременная инволюция, например, – причина раздвоения мыщелкового отростка нижней челюсти [27]. Обнаруженное нами отсутствие на значительном протяжении межпозвоночного диска между хрящевыми закладками тел 2-го и 3-го шейных позвонков у плода человека с экзенцефалией свидетельствует также о тесной взаимосвязи развития осевого скелета и нервной трубки.

Заключение. Рентгенологический фенотип врожденных пороков развития позвонков весьма разнообразен и после рождения сопровождается деформацией позвоночника (врожденный сколиоз). В настоящее время морфогенез этих пороков понятен не до конца. Один из возможных путей разобраться в этом вопросе – дополнительные детальные патоморфологические исследования зародышей и плодов человека с генетически детерминированными дефектами осевого скелета и нервной трубки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Ульрих, Э. В. Врожденные деформации позвоночника у детей: прогноз эпидемиологии и тактика ведения / Э. В. Ульрих, А. Ю. Мушкин, А. В. Губин // Хирургия позвоночника. – 2009. – № 2. – С. 55–61.

2. Clinical, genetic and environmental factors associated with congenital vertebral malformations / P. F. Giampietro [et al.] // Mol. Syndromol. – 2013. – Vol. 4, N 1–2. – P. 94–105. https://doi.org/10.1159/000345329

3. Analysis of maternal risk factors associated with congenital vertebral malformations / J. Hesemann [et al.] // Spine. – 2013. – Vol. 38, N 5. – P. E293–E298. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318283be6e

4. Etiology of congenital scoliosis / B. Erol [et al.] // Univ. Pennsylvania Orthop. J. – 2002. – Vol. 15. – P. 37–42.

5. Khanna, P. Essentials of genetics / P. Khanna. – New Delhi : I. K. Inter. Publ. House Pvt. Ltd, 2010. – 492 p.

6. Goto, S. Notochord and spinal malformations / S. Goto, H. K. Uhthoff // Acta Orthop. Scand. – 1986. – Vol. 57, N 2. – P. 149–153. https://doi.org/10.3109/17453678609000890

7. Building the backbone: the development and evolution of vertebral patterning / A. Fleming [et al.] // Development. – 2015. – Vol. 142, N 10. – P. 1733–1744. https://doi.org/10.1242/dev.118950

8. Christ, B. From somites to vertebral column / B. Christ, J. Wilting // Ann. Anat. = Anatom. Anzeiger. – 1992. – Vol. 174, N 1. – P. 23–32. https://doi.org/10.1016/s0940-9602(11)80337-7

9. Kaplan, K. M. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities / K. M. Kaplan, J. M. Spivak, J. A. Bendo // Spine J. – 2005. – Vol. 5, N 5. – P. 564–576. https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.10.044

10. Ossification of the vertebral column in human foetuses: histological and computed tomography studies / A. Skórzewska [et al.] // Folia Morphologica. – 2013. – Vol. 72, N 3. – P. 230–238. https://doi.org/10.5603/fm.2013.0038

11. Cross-sectional study of the ossification center of the C1–S5 vertebral bodies / M. Szpinda [et al.] // Surg. Radiol. Anat. – 2013. – Vol. 35, N 5. – P. 395–402. https://doi.org/10.1007/s00276-012-1045-5

12. Shands, A. R. The incidence of scoliosis in the state of Delaware: a study of 50,000 minifilms of the chest made during a survey for tuberculosis / A. R. Shands, H. B. Eisberg // J. Bone Joint Surg. – 1955. – Vol. 37, N 6. – P. 1243–1249. https://doi.org/10.2106/00004623-195537060-00012

13. Coronal vertebral clefts: a radiological indicator for chromosomal aberrations / E. Doberentz [et al.] // Pediatr. Develop. Pathol. – 2013. – Vol. 16, N 1. – P. 1–6. https://doi.org/10.2350/12-04-1186-oa.1

14. Tanaka, T. Coronal cleft of vertebrae, a variant of normal enchondral ossification / T. Tanaka, H. K. Uhthoff // Acta Orthopaedica Scandinavica. – 1983. – Vol. 54, N 3. – P. 389–395. https://doi.org/10.3109/17453678308996590

15. Bergman's comprehensive encyclopedia of human anatomic variation / ed. : R. S. Tubbs, M. M. Shoja, M. Loukas. – Hoboken : John Wiley & Sons Inc., 2016. – 1432 p.

16. Hopkins, R. M. Congenital 'butterfly vertebra'associated with low back pain: a case report / R. M. Hopkins, J. H. Abbott // J. Man. Manip. Ther. – 2013. – Vol. 23, N 2. – P. 93–100. https://doi.org/10.1179/2042618613y.0000000057

17. Sequential magnetic resonance imaging reveals individual level deformities of vertebrae and discs in the growing scoliotic spine / B. E. Keenan [et al.] // Spine Deformity. – 2017. – Vol. 5, N 3. – P. 197–207. https://doi.org/10.1016/j.jspd.2016.10.002

18. Butterfly vertebra with lumbar intervertebral disc herniation: case report / H.-L. Cho [et al.] // J. Neurosurg.: Spine. – 2011. – Vol. 15, N 5. – P. 567–570. https://doi.org/10.3171/2011.6.spine1178

19. Butterfly vertebra. A case report and a short review of the literature / S. Kapetanakis [et al.] // Folia Morphologica. – 2016. – Vol. 75, N 1. – P. 117–121. https://doi.org/10.5603/fm.a2015.0066

20. Congenital scoliosis – Quo vadis? / U. K. Debnath [et al.] // Indian J. Orthop. – 2010. – Vol. 44, N 2. – P. 137–147. https://doi.org/10.4103/0019-5413.61997

21. Congenital scoliosis / D. S. Feldman [et al.] // Surgical Management of Spinal Deformities / ed. : T. J. Errico, B. S. Lonner, A. W. Moulton. – Philadelphia, 2008. – P. 129–141.

22. Split cervical spinal cord with Klippel–Feil syndrome: seven cases / K. M. David [et al.] // Brain. – 1996. – Vol. 119, N 6. – P. 1859–1872. https://doi.org/10.1093/brain/119.6.1859

23. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11 / J. E. Ming [et al.] //Am. J. Med. Genetics. – 1997. – Vol. 72, N 2. – P. 210–215. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19971017)72:2<210::aid-ajmg16>3.0.co;2-q

24. Yadav Y., Goswami P., Bharihoke V. Cervical Vertebra Synostosis (C2-C3) – A Case Report. Am. J. Med. Case Rep. – 2014. – Vol. 2, N. 6. – P. 120–122.

25. Cave, P. Butterfly vertebra / P. Cave // Br. J. Radiol. – 1958. – Vol. 31, N 369. – P. 503–506. https://doi.org/10.1259/0007-1285-31-369-503

26. Goto, S. Notochord and spinal malformations / S. Goto, H. K. Uhthoff // Acta Orthopaedica Scandinavica. – 1986. – Vol. 57, N 2. – P. 149–153. https://doi.org/10.3109/17453678609000890

27. Раздвоенный канал нижней челюсти / С. Л. Кабак [и др.] // Стоматология. – 2018. – Т. 97, № 1. – С. 63–66.

References

1. Ul'rikh E. V., Mushkin A. Yu., Gubin A. V. Congenital spine deformities in children: epidemiological prognosis and management. *Khirurgiya pozvonochnika* [Spine Surgery], 2009, no. 2, pp. 55–61 (in Russian).

2. Giampietro P. F., Raggio C. L., Blank R. D., McCarty C., Broeckel U., Pickart M. A. Clinical, genetic and environmental factors associated with congenital vertebral malformations. *Molecular Syndromology*, 2013, vol. 4, no. 1–2, pp. 94–105. https://doi.org/10.1159/000345329

3. Hesemann J., Lauer E., Ziska S., Noonan K., Nemeth B., Scott-Schwoerer J. et al. Analysis of Maternal Risk Factors Associated with Congenital Vertebral Malformations. *Spine,* 2013, vol. 38, no. 5, pp. E293–E298. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318283be6e

4. Erol B., Kusumi K., Lou J., Dormans J. P. Etiology of congenital scoliosis. *University of Pennsylvania Orthopaedic Journal*, 2002, vol. 15, pp. 37–42.

5. Khanna P. *Essentials of genetics*. New Delhi, I. K. International Publishing House Pvt. Ltd, 2010. 492 p.

6. Goto S., Uhthoff H. K. Notochord and spinal malformations. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1986, vol. 57, no. 2, pp. 149–153. https://doi.org/10.3109/17453678609000890

7. Fleming A., Kishida M. G., Kimmel C. B., Keynes R. J. Building the backbone: the development and evolution of vertebral patterning. *Development*, 2015, vol. 142, no. 10, pp. 1733–1744. https://doi.org/10.1242/dev.118950

8. Christ B., Wilting J. From somites to vertebral column. *Annals of Anatomy = Anatomischer Anzeiger*, 1992, vol. 174, no. 1, pp. 23–32. https://doi.org/10.1016/s0940-9602(11)80337-7

9. Kaplan K. M., Spivak J. M., Bendo J. A. Embryology of the spine and associated congenital abnormalities. *Spine Journal*, 2005, vol. 5, no. 5, pp. 564–576. https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.10.044

10. Skórzewska A., Grzymisławska M., Bruska M., Łupicka J., Woźniak W. Ossification of the vertebral column in human foetuses: histological and computed tomography studies. *Folia Morphologica*, 2013, vol. 72, no. 3, pp. 230–238. https://doi.org/10.5603/fm.2013.0038

11. Szpinda M., Baumgart M., Szpinda A., Woźniak A., Małkowski B., Wiśniewski M., Mila-Kierzenkowska C., Króliczewski D. Cross-sectional study of the ossification center of the C1–S5 vertebral bodies. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2012, vol. 35, no. 5, pp. 395–402. https://doi.org/10.1007/s00276-012-1045-5

12. Shands A. R., Eisberg H. B. The incidence of scoliosis in the state of Delaware: a study of 50,000 minifilms of the chest made during a survey for tuberculosis. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1955, vol. 37, no. 6, pp. 1243–1249. https://doi.org/10.2106/00004623-195537060-00012

13. Doberentz E., Schumacher R., Gembruch U., Gasser J. A., Müller A. M. Coronal vertebral clefts: a radiological indicator for chromosomal aberrations. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2013, vol. 16, no. 1, pp. 1–6. https://doi.org/10.2350/12-04-1186-oa.1

14. Tanaka T., Uhthoff H. K. Coronal cleft of vertebrae, a variant of normal enchondral ossification. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1983, vol. 54, no. 3, pp. 389–395. https://doi.org/10.3109/17453678308996590

15. Tubbs R. S., Shoja M. M., Loukas M. (eds.). *Bergman's comprehensive encyclopedia of human anatomic variation*. Hoboken, John Wiley & Sons Inc., 2016. 1432 p.

16. Hopkins R. M., Abbott J. H. Congenital "butterfly vertebra" associated with low back pain: a case report. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*, 2013, vol. 23, no. 2, pp. 93–100. https://doi.org/10.1179/2042618613y.0000000057

17. Keenan B. E., Izatt M. T., Askin G. N., Labrom R. D., Bennett D. D., Pearcy M. J., Adam C. J. Sequential magnetic resonance imaging reveals individual level deformities of vertebrae and discs in the growing scoliotic spine. *Spine Deformity*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. 197–207. https://doi.org/10.1016/j.jspd.2016.10.002

18. Cho H.-L., Kim J.-S., Paeng S. S., Lee S.-H. Butterfly vertebra with lumbar intervertebral disc herniation: case report. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 2011, vol. 5, no. 5, pp. 567–570. https://doi.org/10.3171/2011.6.spine1178

19. Kapetanakis S., Giovannopoulou E., Nastoulis E., Demetriou T. Butterfly vertebra. A case report and a short review of the literature. *Folia Morphologica,* 2016, vol. 75, no. 1, pp. 117–121. https://doi.org/10.5603/fm.a2015.0066

20. Debnath U. K., Goel V., Harshavardhana N., Webb J. K. Congenital scoliosis – Quo vadis? *Indian Journal of Orthopaedics*, 2010, vol. 44, no. 2, pp. 137–147. https://doi.org/10.4103/0019-5413.61997

21. Feldman D. S., Schachter A. K., Alfonso D., Lonner B. S., Razi A. E. Congenital scoliosis. *Surgical Management of Spinal Deformities*. Philadelphia, 2008, pp. 129–141.

22. David K. M., Copp A. J., Stevens J. M., Hayward R. D., Crockard H. A. Split cervical spinal cord with Klippel–Feil syndrome: seven cases. *Brain*, 1996, vol. 119, no. 6, pp. 1859–1872. https://doi.org/10.1093/brain/119.6.1859

23. Ming J. E., McDonalds-McGinn D. M., Megerian T. E., Driscoll D. A., Elias E. R., Russell B. M. et al. Skeletal anomalies and deformities in patients with deletions of 22q11. *American Journal of Medical Genetics*, 1997, vol. 72, no. 2, pp. 210–215. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19971017)72:2<210::aid-ajmg16>3.0.co;2-q

24. Yadav Y., Goswami P., Bharihoke V. Cervical Vertebra Synostosis (C2-C3) – A Case Report. *American Journal of Medical Case Reports*, 2014, vol. 2, no. 6, pp. 120–122.

25. Cave P. Butterfly vertebra. *The British Journal of Radiology*, 1958, vol. 31, no. 369, pp. 503–506. https://doi.org/10.1259/0007-1285-31-369-503

26. Goto S., Uhthoff H. K. Notochord and spinal malformations. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1986, vol. 57, no. 2, pp. 149–153. https://doi.org/10.3109/17453678609000890

27. Kabak S. L., Mel'nichenko Yu. M., Savrasova N. A., Zhuravleva N. V. Bifid mandibular canal. *Stomatologiya* [Stomatology], 2018, vol. 97, no. 1, pp. 63–66. https://doi.org/10.17116/stomat201897163-66 (in Russian).

Информация об авторах

Кабак Сергей Львович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kabakmorph@gmail.com

Заточная Валентина Владимировна – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: v.zatochnaya@gmail.com

Жижко-Михасевич Наталья Олеговна – врач-рентгенолог. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nataliamikhasevich@rambler.ru

Information about the authors

Sergei L. Kabak – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kabakmorph@gmail.com

Valentina V. Zatochnaya – Senior Lecturer. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: v.zatochnaya@gmail.com

Natal'ya O. Zhizhko-Mikhasevich – Radiologist. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nataliamikhasevich@rambler.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.711.6-001-036.82/.85:612.8
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-422-428

Поступила в редакцию 11.09.2018
Received 11.09.2018

И. А. Ильясевич, Е. В. Сошникова, А. Н. Мазуренко, К. А. Криворот

Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМОЙ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Аннотация. Выполнена электрофизиологическая оценка функционального состояния спинного мозга у 26 пациентов с оскольчатым переломом L_1-позвонка до и после операции. Данные, полученные при анализе результатов электромиографии и транскраниальной магнитной стимуляции, позволили количественно оценить степень нарушения функций спинного мозга, определить объемы и сроки завершения реабилитации.

Ключевые слова: повреждение поясничного отдела позвоночника, спинной мозг, электромиография, транскраниальная магнитная стимуляция

Для цитирования: Нейрофизиологическое обоснование дифференцированной реабилитации у пациентов с травмой поясничного отдела позвоночника / И. А. Ильясевич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 422–428. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-422-428

I. A. Ilyasevich, E. V. Soshnikova, A. N. Mazurenko, K. A. Krivorot

Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

NEUROPHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE DIFFERENTIATED REHABILITATION IN PATIENTS WITH LUMBAR SPINE INJURY

Abstract. Electrophysiological evaluation of the features of the functional state of the spinal cord in 26 patients with a fractured L_1 vertebra before and after operation was made. The analysis data of the results on electromyography and transcranial magnetic stimulation allowed estimating the impairment degree of spinal cord functions and determining the volume and time of rehabilitation completion.

Keywords: lumbar spine trauma, spine cord, electromyography, transcranial magnetic stimulation

For citation: Ilyasevich I. A., Soshnikova E. V. , Mazurenko A. N. , Krivorot K. A. Neurophysiological substantiation of the differentiated rehabilitation in patients with lumbar spine injury. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 422–428 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-422-428

Введение. Одним из наиболее распространенных видов нестабильных биомеханических повреждений позвоночника, возникающих при воздействии аксиальных, сгибательных и ротационных нагрузок, является оскольчатый перелом позвонка. Он характеризуется повреждением переднего и среднего позвоночных столбов с обязательным нарушением целостности переднего полукольца позвоночного канала, а в большинстве случаев – сдавлением спинного мозга (СМ) костными фрагментами поврежденных тел, дуг и суставных отростков, фрагментами разорванных дисков и обрывками связок, эпидуральными и субдуральными гематомами, сочетанием различных факторов [1, 2]. При травме позвоночника также имеет место сотрясение СМ, которое характеризуется обратимыми нарушениями его функций [3, 4]. При этом клинически у пациента с так называемой неосложненной травмой позвоночника симптоматика неврологических нарушений в остром периоде может не определяться. Однако характерной патофизиологической особенностью посттравматических изменений СМ являются процессы отсроченной во времени нейродеструкции, развивающейся на клеточном и субклеточном уровнях. В основе патогенеза вторичных расстройств лежат компрессионно-ишемические реакции на уровне травмы, приводящие к функциональным осложнениям СМ [5–8]. В единичных работах были предприняты по-

пытки нейрофизиологического анализа закономерностей патогенеза двигательных нарушений при повреждении позвоночника, однако отсутствие в них систематизации и анализа данных не позволило оценить эффективность диагностики в зависимости от уровня, степени и срока травматического поражения [8–10].

С учетом современных знаний о патогенезе травматической болезни СМ целью реабилитации пациентов с тяжелыми двигательными расстройствами является формирование компенсаторных навыков взамен утраченных функций [11, 12]. В основе восстановления нарушенных функций СМ лежат пластические свойства сегментарных отделов центральной нервной системы, обеспечивающие сохранение межнейронных взаимодействий СМ даже при значительных поражениях статической и динамической функций позвоночника [7, 13, 14]. Современные медицинские технологии реабилитации пациентов с нарушением проводимости СМ не всегда учитывают наличие редуцированных вызванных ответов, являющихся одним из признаков частичной сохранности функций СМ [8, 15, 16]. Это объясняется тем, что возможность регистрации указанных вызванных ответов появилась сравнительно недавно, благодаря развитию новых методов соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), а также тем, что вопрос о реализации физиологических резервов посттравматического потенциала СМ и его корешков для эффективного восстановления функций окончательно не изучен [7–10].

Цель работы – дать нейрофизиологическую оценку эффективности дифференцированной реабилитации моторной функции у пациентов с оскольчатым переломом поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы исследования. Выполнено нейрофизиологическое исследование нервно-мышечной системы до операции, в ранние и поздние сроки после операции (1, 6, 12 и 24 мес.) у 26 пациентов с оскольчатым переломом L_1 позвонка. Степень неврологического осложнения по шкале *ASIA* определяли как тип «Е», характерный для неосложненного повреждения позвоночника. В группу контроля вошли 25 здоровых лиц.

Оценку клинико-функциональных результатов лечения в отдаленные сроки проводили с применением клинического, лучевого и статистического методов исследования. С помощью электромиографии (ЭМГ) регистрировали биоэлектрическую активность мышц бедер, голеней и стоп. По данным стимуляционной ЭМГ осуществляли анализ параметров центральной *F*-волны, рефлекторного Н-потенциала и периферического М-ответа мышц голеней и стоп при электрическом раздражении *nn. peroneus et tibialis*. Состояние нисходящих моторных путей СМ оценивали по данным транскраниальной, в поясничной области – по данным корешковой магнитной стимуляции (КМС). Регистрировали моторные ответы (МО) мышц бедра (*mm. rectus femoris*, *vastus lateralis* – L_2–L_4), мышц голеней (*m. tibialis anterior* – L_4–L_5) и стоп (*m. extensor digitorum brevis* – L_5; *m. abductor hallucis* – S_1). Рассчитывали время центрального моторного проведения импульса в системе нисходящих трактов СМ как разницу между показателями латентного времени МО при ТМС и КМС.

Оборудование: цифровая электрофизиологическая установка Nicolet Viking Select (Nicolet Biomedical, США) в комплексе с магнитным стимулятором Magstim-200 (Magstim Company Ltd, Великобритания).

Результаты и их обсуждение. Клиническое состояние пациентов с травматическим повреждением позвоночника оценивали в соответствии с данными разработанной нами инструкции по применению «Метод клинико-функциональной оценки результатов хирургического лечения пациентов с костно-травматическими повреждениями позвоночника», используя балльные таблицы [17]. Установлено, что у пациентов с неосложненным повреждением позвоночника в сроки 6–12 мес. после операции и реабилитации двигательная функция мышц нижних конечностей была в полном объеме или незначительно уменьшена. Выраженность болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника в отдаленные сроки снижалась, но в ряде случаев сохранялись жалобы на периодическое обострение боли.

Диагностика функционального состояния мышц, проведенная до операции, показала, что электрофизиологические показатели мышц нижних конечностей, зарегистрированные у 6 пациентов, соответствовали контролю. У 20 пациентов выявлены изменения ЭМГ, свидетельствующие о снижении рефлекторной возбудимости мышц и нарушении моторной проводимости корешков

Характеристика параметров вызванных потенциалов и моторных ответов, зарегистрированных у пациентов с неосложненным оскольчатым переломом поясничного отдела позвоночника в различные сроки посттравматического периода (M ± m)

Characterization of the parameters of evoked potentials and motor responses recorded in patients with the uncomplicated comminuted fracture of the lumbar spine at various times of the post-traumatic period (M ± m)

Параметр	Посттравматический период		
	1 мес.	6 мес.	12 мес.
Время периферического проведения импульса (*F*-волна), мс	27,4 ± 1,7	27,7 ± 3,6	26,9 ± 3,3
Амплитуда М-ответа (*m. extensor digitorum brevis*, L_5), мВ	4,1 ± 1,2	4,3 ± 1,5	4,0 ± 1,5
Амплитуда М-ответа (*m. soleus*, L_5–S_1), мВ	8,6 ± 5,0	8,2 ± 6,7	8,8 ± 5,6
Амплитуда Н-рефлекса (*m. soleus*, L_5–S_1), мВ	3,2 ± 2,5	4,1 ± 3,3	3,4 ± 2,6
Амплитуда МО при ТСМ (*m. extensor digitorum brevis*, L_5), мВ	1,5 ± 0,8	1,3 ± 0,7*	2,0 ± 0,8
Латентное время МО при ТМС (*m. extensor digitorum brevis*, L_5), мс	38,0 ± 1,0	38,4 ± 3,0	40,9 ± 3,1

Примечание. МО – моторный ответ; * – достоверные изменения параметра при $p < 0,05$ по *t*-критерию Стьюдента.

поясничных нервов. Наиболее выраженными были данные ТМС (см. таблицу). Нарушения электрофизиологического паттерна МО характеризовались уменьшением его амплитуды на 50–60 % (норма 2,3 ± 1,6 мВ) в сочетании со значительным удлинением латентного времени до 44 ± 2,6 мс (контроль 38,4 ± 1,6 мс). Указанные отклонения МО расценивали как признак моторной недостаточности корешков конского хвоста.

Через 6 мес. у 14 (70 %) пациентов наблюдали нормализацию электрофизиологических параметров МО, что позволило сделать вывод о завершении реабилитации. У 6 (30 %) пациентов признаки моторной недостаточности поясничных нервов сохранялись и в более поздние сроки. Несмотря на общую позитивную динамику электрофизиологических параметров и улучшение самочувствия пациентов, среднее значение амплитуды МО через 6 мес. оставалось у них сниженным до 1,3 ± 0,7 мВ (при норме 2,6 ± 0,5 мВ), что свидетельствовало о необходимости продолжения реабилитации.

Анализ цифрового материала таблицы показал, что такие электрофизиологические показатели, как скорость эфферентного проведения импульса по периферическим нервам конечностей (по величине *F*-волны в *n. peroneus*, L_5), амплитуда М-ответа мышц голеней и стоп, коэффициент рефлекторной возбудимости мышц голеней (H_{max}/M_{max}), в поздние сроки посттравматического периода незначительно отклонялись от контроля ($p > 0,05$), демонстрируя умеренные реактивные изменения функции СМ. В отличие от ЭМГ, диагностика методом ТМС позволяла более точно оценить функцию и выявить признаки субклинической моторной недостаточности корешков поясничных нервов на различных этапах реабилитации.

На рис. 1 представлены осциллограммы пациента, у которого динамика электрофизиологических показателей в послеоперационном периоде (на протяжении 6 мес.) характеризовалась сохранением ряда нарушений: уменьшением параметров ЭМГ и модификацией ее структуры по редуцированному типу, угнетением *H*-рефлекса, уменьшением амплитуды МО при ТМС и удлинением его латентного времени по сравнению с контролем. Данные диагностики являлись обоснованием для продолжения реабилитации в усиленном режиме.

На этапе амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациенты получали комплексное лечение, включающее ФТЛ, ЛФК и массаж. Электрофизиологический контроль через 12 мес. выявил у 83 % пациентов улучшение нервно-мышечной функции. Остаточное снижение моторной функции корешков в указанные сроки выявлено у 3 (17 %) пациентов. Сравнительный анализ данных клинического и электрофизиологического исследований в отдаленные сроки показал, что хорошие результаты реабилитации преобладали у пациентов, которым оперативное лечение проводили в первые 1–2 недели после травмы. Отсутствие хороших результатов было связано с увеличением времени от момента травмы до операции от 1 до 4 мес.

В отдаленные сроки (через 12–24 мес.) на фоне стабилизации основных показателей ЭМГ наблюдали рост средней величины амплитуды МО до уровня нижней границы нормы (2,0 ± 0,8 мВ).

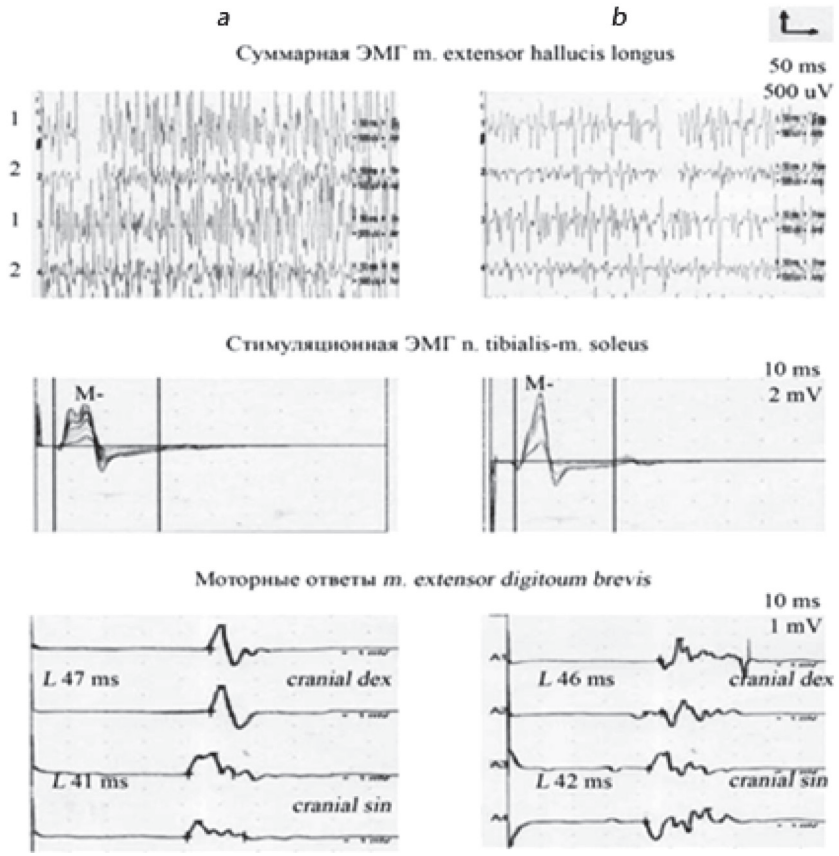


Рис. 1. Динамика электрофизиологических показателей функции мышц нижних конечностей при оскольчатом переломе L_1 позвонка. Моторная недостаточность сегментов спинного мозга L_5–S_1 и соответствующих корешков: *a* – до операции; *b* – через 6 мес. после операции. L – латентный период; 1 – ЭМГ мышц справа; 2 – ЭМГ мышц слева

Fig. 1. Dynamics of electrophysiological indices of the muscle function of the lower limbs with a fracture of the L_1 vertebra. Motor failure of segments of the spinal cord L_5–S_1 and the corresponding roots: *a* – before surgery; *b* – 6 months after operation. L – latent period; 1 – EMG of muscles on the right; 2 – EMG of muscles on the left

При этом в группе пациентов показатель латентного времени МО, позволяющий оценить скорость моторной проводимости импульса по нервным трактам СМ и его корешкам, соответствовал контрольному значению (40,9 ± 3,1 мс). Результаты диагностики в отдаленные сроки отражали незначительное остаточное снижение моторной проводимости корешков конского хвоста у пациентов с неосложненной травмой поясничного отдела позвоночника. По данным балльной таблицы, хороший клинико-функциональный результат лечения выявлен у 92 % пациентов, удовлетворительный – у 8 %.

Анализ количественных параметров МО, зарегистрированных в динамике наблюдения в одной и той же мышце при ТМС и КМС, позволил перейти к изучению нейрофизиологического механизма восстановления двигательной функции мышц у пациентов с травматическим повреждением позвоночника. Установлено, что в поздние сроки на фоне восстановления амплитуды МО мышцы при ТМС и улучшения ее двигательной функции величина амплитуды МО при КМС (в поясничной области) пораженных корешков оставалась сниженной на 20–56 %. Уменьшение амплитуды корешковых МО сопровождалось удлинением латентного времени, что соответствовало признакам снижения моторной проводимости. Кажущееся несоответствие данных ТМС и КМС объяснялось пластическими свойствами сегментарного аппарата центральной нервной системы, реализация которых возможна при условии морфологической сохранности нервных трактов СМ. При ТМС в результате перераспределения потока нисходящей кортико-спинальной импульсации по двигательным корешкам, сохранившим связь с соответствующими сегментами СМ, в пострадавшей мышце происходит функциональная перестройка ее двигательных единиц. При КМС поток возбуждающей импульсации ограничен функциональными возможностями пораженного корешка,

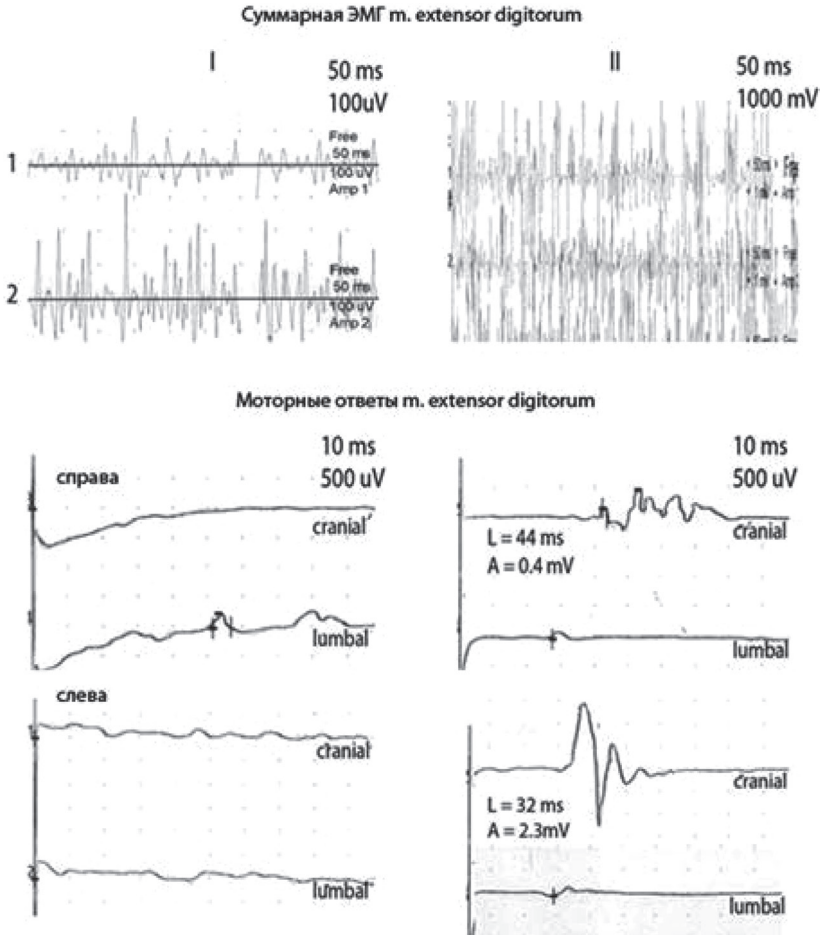


Рис. 2. Динамика электрофизиологических показателей мышц стоп у пациента М. с неосложненным переломом L_1 (ASIA «E») в ранние (I) и поздние (II) сроки после реабилитации

Fig. 2. Dynamics of electrophysiological parameters of the feet muscles of patient M. with the uncomplicated fracture L_1 (ASIA "E") in the early (I) and later (II) periods after rehabilitation

поэтому двигательная функция мышцы оказывается сниженной. Таким образом, компенсаторная двигательная реиннервация является одним из механизмов восстановления двигательной функции мышц нижних конечностей после оскольчатого перелома поясничного отдела позвоночника.

На рис. 2 видно, что в поздние сроки (II – через 24 мес. после реабилитации) отмечается увеличение биоэлектрической активности мышц голеней и восстановление симметричного режима функционирования билатеральных мышц, которое сопровождается увеличением амплитуды МО при ТМС (обозначение на рис. – cranial). В то же время при изолированной корешковой магнитной стимуляции (обозначение – lumbal) сохраняется угнетение амплитуды МО мышц обеих стоп, указывающее на остаточные нарушения проводимости поврежденного корешка. Следовательно, восстановление биоэлектрической активности мышцы и рост амплитуды ее МО при ТМС осуществляется на периферическом уровне за счет распространения эфферентной импульсации по нервным волокнам, входящим в состав пояснично-крестцовых корешков, не утративших связь с пояснично-крестцовыми сегментами СМ.

Заключение. Травматическое повреждение позвоночника сопровождается нарушением функции СМ и его корешков, для оценки которого наиболее информативной является электрофизиологическая диагностика, основанная на современных методах регистрации вызванных потенциалов и МО. Данные диагностики опережают клинические проявления патологии СМ при травме позвоночника и позволяют дать оценку нарушений его функции на всех этапах реабилитации. Наиболее информативными являлись данные ТМС, оценивающие проводниковую функцию моторных трактов СМ и его корешков по параметрам МО.

Применение нейрофизиологического исследования у 26 пациентов с неосложненной травмой поясничного отдела позвоночника в самые ранние сроки выявило признаки субклинической моторной недостаточности корешков поясничных нервов. В процессе этапной реабилитации электрофизиологический контроль нервно-мышечной системы нижних конечностей позволил точно оценить степень восстановления нарушенных функций СМ, определить сроки завершения и оптимальные объемы реабилитационных мероприятий.

В результате проведенного лечения хороший клинико-физиологический результат достигнут у 92 % пациентов, удовлетворительный – у 8 %. Установлено, что отсутствие хороших результатов в ранние сроки восстановительного периода связано с увеличением времени от момента травмы до операции (1–4 мес.).

Результаты исследования моторной проводимости СМ и его корешков на ранних и поздних этапах реабилитации позволили перейти к изучению физиологических механизмов восстановления двигательной функции при травматическом повреждении поясничного отдела позвоночника. По данным ТМС, физиологической основой улучшения двигательной функции мышц нижних конечностей в условиях недостаточности переднерогового контроля с уровня травмы поясничного отдела позвоночника являлись процессы компенсаторной реиннервации за счет перераспределения эфферентной импульсации по двигательным корешкам поясничных нервов с последующей функциональной перестройкой двигательных единиц соответствующих мышц.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Корнилов, Н. В. Повреждения позвоночника. Тактика хирургического лечения / Н. В. Корнилов, В. Д. Усиков. – СПб. : МОРСАР АВ, 2000. – 231 с.

2. Denis, F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries / F. Denis // Spine. – 1983. – Vol. 8, N 8. – P. 817–831. https://doi.org/10.1097/00007632-198311000-00003

3. Повреждения позвоночника и спинного мозга / А. Е. Барыш [и др.] ; под ред. Н. Е. Полищука, Н. А. Коржа, В. Я. Фищенко. – Киев : Книга плюс, 2001. – 387 с.

4. Практическое руководство по нейротравматологии / Ю. Г. Шанько [и др.]. – Минск : Белпринт, 2010. – 347 с.

5. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга / И. А. Борщенко [и др.] // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2000. – № 2. – С. 28–31.

6. Восстановление функции спинного мозга: современные возможности и перспективы исследования / И. Н. Шевелев [и др.] // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2000. – № 3. – С. 35–39.

7. Savic, G. Prognosis and recovery in ischaemic and traumatic spinal cord injury / G. Savic, H. L. Frankel // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1999. – Vol. 67, N 5. – P. 564–565. https://doi.org/10.1136/jnnp.67.5.564

8. Xie, J. Electrophysiological outcomes after spinal cord injury / J. Xie, M. Boakye // Neurusurg. Focus. – 2008. – Vol. 25, N 5. – P. E11. https://doi.org/10.3171/foc.2008.25.11.e11

9. Беляев, В. И. Травма спинного мозга (диагностика, электростимуляционное и восстановительное лечение) / В. И. Беляев. – М. : Владмо, 2001. – 238 с.

10. Role of motor evoked potentials in diagnosis of cauda equine and lumbosacral cord lesions / V. Di. Lazzaro [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 63, N 12. – P. 2266–2271. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000147296.97980.ca

11. Качесов, В. А. Основы интенсивной реабилитации. Травма позвоночника и спинного мозга / В. А. Качесов. – М. : б. и., 2002. – Кн. 1. – 126 с.

12. Смычек, В. Б. Медицинская реабилитация пострадавших от позвоночно-спинальной травмы на этапах оказания специализированной медицинской помощи (лечебном и реабилитационном) : инструкция по применению № 216-1208 / В. Б. Смычек, Ю. В. Осипов, О. И. Дулуб. – Минск : б. и., 2008. – 16 с.

13. Оганисян, А. А. Пластические изменения в центральной нервной системе при повреждении спинного мозга / А. А. Оганисян // Электрофизиологические исследования компенсации функций при повреждениях центральной нервной системы : сб. ст. / отв. ред. Б. Д. Стефанцов. – М., 1968. – С. 5–19.

14. Пинчук, Д. Ю. Биологическая обратная связь по электромиограмме в неврологии и ортопедии / Д. Ю. Пинчук, М. Г. Дудин. – СПб. : Человек, 2002. – 120 с.

15. Зефиров, А. Л. Механизмы восстановления функций нервных окончаний в процессе реиннервации скелетной мышцы / А. Л. Зефиров, Р. С. Куртасанов // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, № 1. – С. 106–113.

16. Ekusheva, E. V. Neurophysiology in the assessment of the efficacy of the rehabilitation of sensomotor disturbances due to spinal cord lesions / E. V. Ekusheva, V. B. Voitenkov, N. V. Scripchenko // Вестн. клин. нейрофизиол. (спец. вып.: Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация : материалы 5-й науч.-практ. конф. с междунар. участием). – СПб., 2017. – С. 131–132.

17. Метод клинико-функциональной оценки результатов хирургического лечения пациентов с костно-травматическими повреждениями позвоночника : инструкция по применению № 003-0217 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.02.2017 / сост. : А. В. Белецкий [и др.]. – Минск, 2017. – 10 с.

References

1. Kornilov N. V., Usikov V. D. *Damage of the spine. Tactics of surgical treatment*. St. Petersburg, MORSAR AV Publ., 2000. 231 p. (in Russian).

2. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine*, 1983, vol. 8, no. 8, pp. 817–831. https://doi.org/10.1097/00007632-198311000-00003

3. Polishchuk N. E., Korzh N. A., Fishchenko V. Ya. (ed.). *Damage of the spine and spinal cord*. Kiev, Kniga plyus Publ., 2001. 387 p. (in Russian).

4. Shan'ko Yu. G., Tanin A. L., Makarevich S. V., Mazurenko A. N. *Practical guide to neurotraumatology*. Minsk, Belprint Publ., 2010. 347 p. (in Russian).

5. Borshchenko I. A., Baskov A. V., Korshunov A. G., Satanova F. S. Some aspects of the pathophysiology of traumatic injury and spinal cord regeneration. *Voprosy neurohirurgii imeni N. N. Burdenko = Problems of neurosurgery named after N. N. Burdenko*, 2000, no. 2, pp. 28–31 (in Russian).

6. Shevelev I. N., Yarikov D. E., Baskov A. V., Borshchenko I. A. The restoration of the function of the spinal cord: modern possibilities and prospects of research. *Voprosy neurohirurgii im. N. N. Burdenko = Problems of neurosurgery named after N. N. Burdenko*, 2000, no. 3, pp. 35–39 (in Russian).

7. Savic G., Frankel H. L. Prognosis and recovery in ischaemic and traumatic spinal cord injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1999, vol. 67, no. 5, pp. 564–565. https://doi.org/10.1136/jnnp.67.5.564

8. Xie J., Boakye M. Electrophysiological outcomes after spinal cord injury. *Neurosurgical Focus*, 2008, vol. 25, no. 5, p. E11. https://doi.org/10.3171/foc.2008.25.11.e11

9. Belyaev V. I. *Trauma of the spinal cord (diagnosis, electrostimulation and restorative treatment)*. Moscow, Vladmo Publ., 2001. 238 p. (in Russian).

10. Lazzaro V. Di, Pilato F., Oliviero A., Saturno E., Dileone M., Tonali P. A. Role of motor evoked potentials in diagnosis of cauda equine and lumbosacral cord lesions. *Neurology*, 2004, vol. 63, no. 12, pp. 2266–2271. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000147296.97980.ca

11. Kachesov V. A. *Fundamentals of intensive rehabilitation. Injury of the spine and spinal cord. Vol. 1*. Moscow, s. n., 2002. 126 p. (in Russian).

12. Smychek V. B., Osipov Yu. V., Dulub O. I. *Medical rehabilitation of victims with vertebral-spinal trauma at the stages of specialized medical care (medical and rehabilitation): instruction for use no. 216-1208*. Minsk, 2008. 16 p. (in Russian).

13. Oganisyan A. A. Plastic changes in the central nervous system in spinal cord injury. *Elektrofiziologicheskie issledovaniya kompensatsii funktsii pri povrezhdeniyakh tsentral'noi nervnoi sistemy: sbornik statei* [Electrophysiological studies of the compensation of functions in injuries of the central nervous system: a collection of articles]. Moscow, 1968, pp. 5–19 (in Russian).

14. Pinchuk D. Yu., Dudim M. G. *Biological feedback by electromyogram in neurology and orthopedics*. St. Petersburg, Chelovek Publ., 2002. 120 p. (in Russian).

15. Zefirov A. L., Kurtasanov L. S. Mechanisms of nerve ending's functions restoration during skeletal muscles reinnervation. *Fiziologichesky zhurnal im. I. M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 1995, vol. 81, no. 1, pp. 106–113 (in Russian).

16. Ekusheva E. V., Voitenkov V. B., Scripchenko N. V. Neurophysiology in the assessment of the efficacy of the rehabilitation of sensomotor disturbances due to spinal cord lesions. *Vestnik klinicheskoi neurophiziologii (spec. vypusk: Klinicheskaya neurophysiologiya i reabilitaciya: materialy 5-i nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Proceedings of Clinical Neurophysiology (special issue: Clinical neurophysiology and neurorehabilitation: materials of the 5th scientific and practical conference with international participation)]. Sankt-Peterburg, 2017, pp. 131–132.

17. Beletskii A. V., Makarevich S. V., Il'yashevich I. A., Mazurenko A. N., Bobrik P. A., Yurchenko S. M., Zalepugin S. D., Krivorot K. A. *Method of clinico-functional evaluation of the results of surgical treatment of patients with bone-traumatic injuries of the spine : instruction for use no.* 003-0217. Minsk, 2017. 10 p. (in Russian).

Информация об авторах

Ильясевич Инесса Александровна – д-р биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: inessa.ilyasevich@mail.ru

Сошникова Елена Валерьевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: elena-soshnikova@mail.ru

Мазуренко Андрей Николаевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь)

Криворот Кирилл Анатольевич – ст. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь)

Information about the authors

Inessa A. Ilyasevich – D. Sc. (Biol.), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: inessa.ilyasevich@mail.ru.

Elena V. Soshnikova – D. Sc. (Biol.), Leading researcher. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elena-soshnikova@mail.ru

Andrei N. Mazurenko – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus)

Kiril A. Krivorot – Senior researcher. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus)

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.718.4-002.4-085.36
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-429-441

Поступила в редакцию
Received

А. Э. Мурзич[1], О. Л. Эйсмонт[1], Я. И. Исайкина[2], Д. В. Букач[1], Р. С. Сироткин[1]

[1]Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь
[2]Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Минский район, Республика Беларусь

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Аннотация. Представлен аналитический обзор литературы и проанализированы собственные результаты хирургического лечения пациентов с остеонекрозом головки бедра у взрослых с применением малоинвазивных технологий. С помощью клинических шкал, рентгенографии, МРТ оценено состояние тазобедренного сустава 46 пациентов, которым была выполнена «core» декомпрессия в сочетании с костной пластикой (группа А, 31 пациент) и с применением мононуклеарных клеток костного мозга (группа Б, 15 пациентов). Процент прогрессирования остеонекроза в течение периода наблюдения до 3 лет в группе А был выше, чем в группе Б, где был использован концентрат костного мозга (38,7 и 26,7 % соответственно). Использованные методы лечения остеонекроза головки бедра малотравматичны, не имеют осложнений и позволяют отдалить выполнение эндопротезирования тазобедренного сустава. Применение аутологичных клеток костного мозга в дополнение к декомпрессии очага некроза создает предпосылки для улучшения результата костной регенерации некротической области.

Ключевые слова: некроз головки бедренной кости, декомпрессия, клетки костного мозга

Для цитирования: Клеточные технологии в лечении некроза головки бедренной кости / А. Э. Мурзич [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 429–441. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-429-441

A. E. Murzich[1], O. L. Eismont[1], J. I. Isaykina[2], D. V. Bukach[1], R. S. Sirotkin[1]

[1]Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus
2Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus

CELL TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF FEMORAL HEAD OSTEONECROSIS

Abstract. The review of the literature data and our results of surgical treatment of femoral head osteonecrosis in adult patients with the minimally invasive technologies are presented in this article. Using clinical scales, X-rays, MRI, the hip joint condition of 46 patients who underwent “core” decompression in combination with bone plastic (group A, 31 patients) and bone marrow mononuclear cells (group B, 15 patients) were evaluated. The percentage of osteonecrosis progression during the observation period up to 3 years in group A was higher than in group B, where the bone marrow concentrate was used (38.7 and 26.7 %, respectively). The methods of treatment used for femoral head osteonecrosis are not traumatic, have no complications and allow delaying hip replacement. The use of autologous bone marrow cells, in addition to decompression of the necrosis focus, creates the prerequisites for a better outcome of bone regeneration of the necrotic area.

Keywords: femoral head osteonecrosis, decompression, bone marrow cells

For citation: Murzich A. E., Eismont O. L., Isaykina J. I., Bukach D. V., Sirotkin R. S. Cell technologies in the treatment of femoral head osteonecrosis. *Vestsi Natsyyanal’nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 429–441 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-429-441

Введение. Некроз головки бедренной кости (НГБК) – это тяжелая форма патологии тазобедренного сустава, характеризующаяся прогрессирующим течением с постепенным развитием коллапса нагрузочной части головки бедра, ее деструкции и вторичного коксартроза. В структуре всей ортопедической патологии доля НГБК составляет 1,5–2 % [1]. Более чем в 2/3 случаев пациентами являются люди молодого возраста от 30 до 45 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [2, 3]. Поскольку данная патология в основном затрагивает трудоспособное население, проблема ранней диагностики и лечения НГБК имеет высокое социально-экономическое значение.

В группу риска развития НГБК входят лица, длительно принимающие кортикостероидные препараты, злоупотребляющие алкоголем, перенесшие мочеполовые инфекции, болезни крови, воздействие радиации, а также пациенты после трансплантации органов, с хронической почечной недостаточностью, заболеванием эндокринных желез, сахарным диабетом и др. Несмотря на совершенствование методов диагностики, в половине случаев остеонекроз остается идиопатическим [4].

P. Hernigou с соавт. [5] установили, что в основе патогенеза НГБК лежит уменьшение в головке бедра активности остеобластов, а также популяции мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые рассматриваются как предшественники остеобластов. Наблюдалось полное отсутствие МСК в самом некротическом очаге поражения и значительная редукция количества клеток в проксимальной части бедренной кости, прилегающей к области некроза. При этом имеющиеся МСК обладали низким потенциалом к остеогенной дифференцировке. Все эти факторы способствовали замедлению процесса ремоделирования и прогрессированию некроза [6].

В эксперименте на животных A. Lebouvier с соавт. [7] описана эффективность лечения НГБК у свиней путем введения в головку бедренной кости как МСК свиньи, так и МСК человека. Авторы, используя методы полимеразной цепной реакции в реальном времени, цитометрии, гистологического анализа и гибридизации *in situ* (ISH), доказали отсутствие риска миграции клеток в другие органы и ткани, а также риска опухолевой трансформации при локальной доставке МСК. Объяснением может служить тропность МСК к костной ткани. В то же время известно, что при внутриартериальном или внутривенном введении отмечается высокий уровень распределения МСК в органы-«фильтры» (легкие, печень, почки, селезенка). Эффективность регенерации костной ткани головки бедра оценивали с помощью МРТ и гистологии. Введение аутологичных МСК в головку бедренной кости свиньи с НГБК показало начало заживления костной ткани через 2 недели с полным заживлением к 9-й неделе [7].

В последнее время среди методов хирургического лечения НГБК широкое распространение получила методика чрескожной «core» декомпрессии (Core Decompression, CD; в переводе на русский – сердцевины (ядра) декомпрессия, СД), которая предполагает не только уменьшение интрамедуллярного давления, но и приток живых клеток из областей, окружающих зону некротического поражения головки [8]. Учитывая, что при НГБК область поражения головки бедренной кости не изолирована, а часто затрагивает большую площадь головки и шейки, в которых количество остеогенных клеток также снижено, P. Hernigou [8] и V. Gangji с соавт. [9] установили, что декомпрессия в сочетании с трансплантацией концентрированного аутологичного костного мозга в головку бедренной кости необходима для восстановления уровня остеобластических клеток в очаге некроза.

В настоящее время основными источниками МСК для клинического применения являются костный мозг, жировая ткань, ткани плаценты. При этом полученные стволовые клетки, независимо от их происхождения, имеют сопоставимый остеогенный, хондрогенный и адипогенный потенциал *in vitro* [10]. К факторам, позволяющим использовать МСК в лечении заболеваний костно-суставной системы относятся:

высокий пролиферативный потенциал, позволяющий получить *in vitro* многоклеточный биомедицинский продукт МСК;

высокая пластичность клеток с конституционной направленностью к дифференцировке в остеогенном и хондрогенном направлениях;

репаративные свойства, обеспеченные синтезом клетками широкого спектра молекул, стимулирующих пролиферацию эндогенных клеток-предшественников в пораженной ткани;

противовоспалительный и антиапоптотический эффекты в месте введения;

способность заселять искусственные носители, пролиферировать и дифференцироваться в их составе, образуя трехмерный клеточный имплант для последующей трансплантации в пораженную костную ткань;

высокая адгезивная способность, позволяющая клеткам закрепляться на статической поверхности при внутрисуставной инъекции;

гипоиммуногенность, дающая возможность использовать не только аутологичные, но и аллогенные МСК донора;

иммунорегуляторные свойства – способность к регуляции местных и общих факторов иммунологической защиты;

эффект хоуминга – способность МСК к миграции в наиболее необходимые участки для местной направленной дифференцировки этих клеток [11–13].

На сегодняшний день вопрос об идеальных источниках дифференциации и пролиферации МСК остается спорным, однако наиболее оптимальным для выделения МСК считается костный мозг [14]. Для объяснения процессов направленной дифференцировки D. Baksh с соавт. [15] предложили оригинальную модель. На начальных этапах МСК подвергают модификации, в результате чего они производят аналогичные клетки, не имеющие явных фенотипических отличий и неспособные к дифференцировке. Это позволяет поддерживать регенераторный пул МСК, обеспечивающий резерв этих клеток в тканях. Подобные клетки, постоянно находящиеся в костном мозге взрослого организма в неподвижном состоянии, не имеют признаков дифференцировки и могут активироваться только при добавлении факторов роста. Это подтверждает, что стимуляция клеточной дифференцировки является сложным процессом, требующим взаимодействия множества факторов. Чтобы получить остеоцит *in vitro*, необходимо наличие мультипотентной МСК, которая в результате асимметричного деления образует клетку-предшественник остеоцита, который далее путем симметричного деления образует остеопрогенитор, затем проостеобласт, функциональный остеобласт и в конечном итоге – остеоцит. При нарушении этой последовательности будут формироваться элементы незавершенного остеогенеза [11].

Y. Homma с соавт. [6] экспериментально определили количество МСК в нормальной головке бедренной кости. Оценку и подсчет МСК производили путем аспирации костного мозга из головки бедренной кости пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС). Исследование показало, что общее количество МСК в 1 $см^3$ головки бедренной кости в среднем составляло 700 ± 264. Поскольку головка бедренной кости имеет средний объем 50 $см^3$, то в общей сложности 35 000 клеток может рассматриваться как среднее число МСК, которые присутствуют в головке бедренной кости. Это число можно считать целевым для трансплантации в некротически измененную головку бедренной кости для восстановления нормального количественного состава МСК.

Обоснование возможности применения МСК для лечения НГБК. Первоначально для проведения клеточной терапии пациентам с НГБК в качестве трансплантата использовали нативный костный мозг или фракцию мононуклеарных клеток костного мозга (МНК КМ). В последнее десятилетие в связи с развитием клеточных технологий и углублением знаний о биологии популяции МСК костного мозга эти клетки все шире применяются для репарации костной ткани. Обоснованием для использования МСК при НГБК является, с одной стороны, способность костномозговых МСК дифференцироваться в остеобласты, с другой – участие этих клеток в ангиогенезе и неоваскуляризации [16].

Q. Mao в своем исследовании доказал эффективность, безопасность и минимальную инвазивность при целенаправленной доставке аутологичного костного мозга, обогащенного МСК, через медиальную огибающую бедренную артерию для лечения НГБК. Поскольку эта артерия является сосудом, питающим головку бедренной кости, то внутрисосудистая инфузия МСК может применяться для лечения остеонекроза. Внутриартериальная доставка аутологичных МСК описана как минимально инвазивная стратегия для лечения некроза, так как не требует декомпрессии. В исследовании участвовало 62 пациента (78 бедер) с НГБК, которым была проведена перфузия 30–60 мл концентрата МСК через медиальную артерию, огибающую бедро. Для классификации стадий НГБК использовали систему Ficat, а для оценки клинических симптомов остеонекроза – шкалу Harris. Оценку производили до лечения и через 6, 12, 24, 36, 48 и 60 мес. после начала клеточной терапии. Число операций ТЭТС принимали за конечную точку при каждом последующем наблюдении. Через 5 лет в 72 (92,31 %) из 78 случаев был достигнут удовлетворительный клинический результат и только в 7,69 % случаев (6 бедер) наблюдалось прогрессирование заболевания и требовалось ТЭТС. Осложнений у пациентов не обнаружено [17].

В работе V. Gangji с соавт. [9, 18] доказана эффективность имплантации клеток костного мозга в некротически пораженную головку бедра при проведении «core» декомпрессии. Применение

клеточной терапии показало значительное снижение болевого синдрома и остановку процессов прогрессирования разрушения головки бедренной кости на ранней стадии НГБК по сравнению с проведением только декомпрессии.

Успешность ряда исследований по использованию клеточной терапии для лечения НГБК была обусловлена тем, что клетки в область костного поражения доставлялись в виде композитов с различными биодеградируемыми носителями. Эффективность такого метода заключается в том, что носитель способен сохранять клетки и факторы, необходимые для их пролиферации и остеогенной дифференцировки, в течение длительного времени, а кроме того, композиты способны структурно репарировать дефект кости, заполняя бесклеточную пораженную область некроза. Так, успешная регенерация костной ткани выполнена J. S. Kang с соавт. [19], которые для лечения пациентов с НГБК вводили в область некроза после декомпрессии мелкие фрагменты губчатой кости в сочетании с клетками костного мозга, что в конечном итоге дало положительный клинический результат: при I стадии заболевания – в 80 % случаев, при II – в 65,7 %, при III – в 38,9 %, при IV – в 33,3 %. После введения T. Yamasaki и Y. Liu [20, 21] концентрата клеток костного мозга совместно с пористым гидроксиапатитом кальция пациентам с различными стадиями НГБК наблюдался положительный результат в 56,7 и 78,6 % случаях соответственно. Исследование M. Arlot с соавт. [22] показало, что, несмотря на клиническое улучшение, после лечения НГБК остеомаляция и остеопороз сохраняются и полного ремоделирования некротической кости достичь сложно. T. Wang [23] вместо декомпрессии выполнял кюретаж некротического участка кости, замещая дефект свободным костным трансплантатом с концентрированными клетками костного мозга. Прогрессирование процесса было предотвращено у 75 % пациентов на II стадии заболевания. В табл. 1 представлены современные данные применения клеточных технологий в лечении остеонекроза головки бедра.

Таблица 1. **Применение клеточных технологий в лечении остеонекроза головки бедра**

Table 1. **Application of the cellular technologies in the treatment of femoral head osteonecrosis**

Авторы	Страна	Метод доставки/ клеточный продукт	К-во суставов	Срок наблюдения	Результаты
P. Hernigou с соавт. [8]	Франция	СД + КтКМ	189	5 (7–11) лет	После операций, выполненных на I–II стадиях остеонекроза, ТЭТС проведено в 6,2 % случаев; после операций, выполненных на III–IV стадиях остеонекроза, ТЭТС показано в 56,8 % случаев
P. Hernigou с соавт. [24]	Франция	СД + КтКМ	534	8–18 лет	ТЭТС выполнено в 17,6 % случаев. В 13 % случаев отмечено разрешение процесса. Пациенты, получившие клеточную терапию, имели лучшие результаты
A. Chotivichi с соавт. [25]	Таиланд	СД + КтКМ	34	24,6–27,8 мес.	Прогрессирование некроза 76 и 69 % у пациентов со II и III стадиями, повторно оперированы 21 и 46 % соответственно
J. S. Kang с соавт. [19]	Корея	СД + МНК КМ с фрагментами губчатой кости	61	68 (60–88) мес.	Положительные результаты в 80 % случаев при малых поражениях, в 65% – при средних, в 28 % – при больших
V. Gangji с соавт. [18]	Бельгия	СД + КтКМ	24	5 лет	Коллапс головки бедра отмечен в 23 % случаев в основной группе по сравнению с 72,7 % случаев в контрольной
J. Pak [26]	Корея	Внутрисуставное введение МСК из жировой ткани	2	3 мес.	Способствует регенерации костномозговой ткани, уменьшению боли. Нет отдаленных результатов
M. T. Houdek с соавт. [27]	США	КтКМ + плазма, обогащенная тромбоцитами	73	17 мес.	В 21 % случаев отмечено прогрессирование остеонекроза, показано ТЭТС
T. Yamasaki с соавт. [20]	Япония	СД + МНК КМ + пористый гидроксиапатит кальция	30	29 (19–48) мес.	Отсутствие прогрессирования коллапса в 56,7 % случаев, коллапс менее 2 мм – в 33,3 %, коллапс более 2 мм – в 10 %

Окончание табл. 1

Авторы	Страна	Метод доставки/ клеточный продукт	К-во суставов	Срок наблюдения	Результаты
Z. Q. Yan с соавт. [28]	Китай	Чрескожные множественные каналы в головке + МНК КМ	44	2 года	Улучшение клинического состояния (увеличение от 58 (46–89) до 86 (70–94) баллов по шкале Harris). Во всех случаях коллапса головки поражение составило >30 %
D. Zhao с соавт. [29]	Китай	СД + МСК	53	5 лет	В 3,7 % случаев прогрессирование некроза, что потребовало проведения пластики васкуляризованным костным трансплантатом
O. Karatoprak с соавт. [30]	Турция	СД + МНК КМ	9	2 года	Улучшение клинического состояния (увеличение от 54 до 92 баллов по шкале Harris). Ни в одном случае не было прогрессирования коллапса головки бедра, коксартроза
B. L. Wang с соавт. [23]	Китай	СД + МНК КМ	59	27,6 (12–40) мес.	Среднее количество баллов по шкале Harris возросло от 71 до 83. Клинический успешный результат получен в 79,7 % случаев. ТЭТС выполнено в 11,9 % случаев. Неудовлетворительные результаты получены в 23,7 % случаев
R. K. Sen с соавт. [31]	Индия	СД + МНК КМ	51	2 года	Положительные клинические и МРТ результаты отмечены в группе с использованием МНК КМ
M. Cuervas-Mons с соавт. [32]	Испания	СД + КтКМ	22	2 года	Введение концентрата костного мозга, богатого МСК, в сочетании с декомпрессией очага некроза улучшает функцию тазобедренного сустава и предотвращает ТЭТС в 75,3 % случаев в течение периода наблюдения
R. M. Tabatabaee с соавт. [33]	Иран, США	СД + МНК КМ	28	2 года	Динамика, по данным МРТ, лучше в группе, где выполнялось введение МНК КМ. Не выявлено корреляции между числом клеток и результатом лечения

П р и м е ч а н и е. СД – «core» декомпрессия, КтКМ – концентрат костного мозга, МСК – мезенхимальные стволовые клетки, МНК КМ – мононуклеарные клетки костного мозга.

Анализ приведенных в таблице данных позволяет утверждать, что большинство исследований не имеют больших сроков наблюдения, так как клеточная терапия является новым развивающимся направлением современной медицины. Использование концентрата костного мозга в сочетании с декомпрессией показывает, что их эффективность в лечении преколлаптических стадий остеонекроза не долгосрочна.

По данным P. Hernigou [8], у пациентов с остеонекрозом, длительно принимавших стероиды и алкоголь или перенесших трансплантацию органов, значительно редуцировано число остеогенных клеток и число МСК, являющихся предшественниками остеобластов. Более того, МСК пренекротической зоны обладают сниженной способностью к остеогенной дифференцировке. Поэтому доставка в область поражения многоклеточного трансплантата МСК, полученных из костного мозга, позволяет решить данную проблему. Высокий потенциал пролиферации этих клеток *in vitro* и их конституционная предрасположенность к остеогенной дифференцировке могут обеспечить эффективную компенсацию сниженного числа клеток костной ткани при НГБК. Кроме того, МСК, обладая ангиогенным эффектом, который обусловлен секрецией клетками таких факторов, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), интерлейкин 8 (IL-8), стимулируют деление эндотелиальных клеток и формирование новых сосудов, что необходимо для лечения аваскулярного некроза головки бедра [34]. Zhao с соавт. [29] сравнили результаты пересадки культивируемых МСК и клеток костного мозга в сочетании с СД у пациентов с I–II стадиями НГБК. Результаты 5-летнего наблюдения показали,

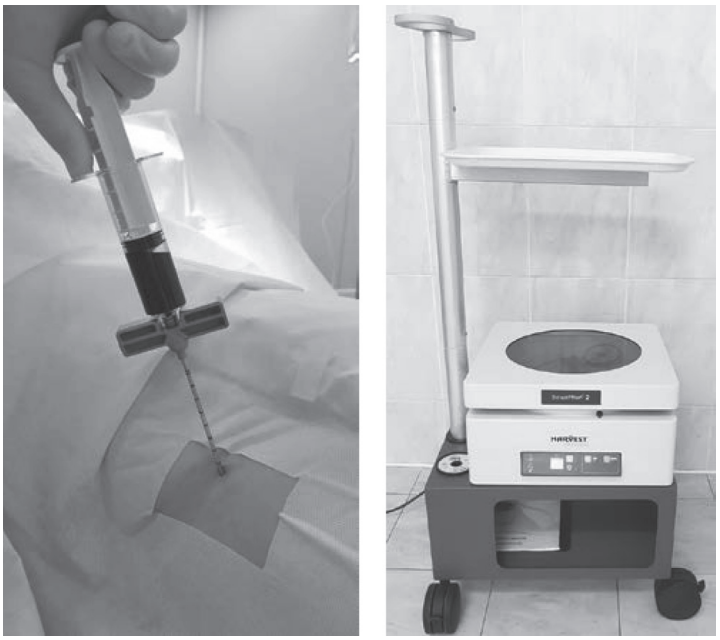
что после трансплантации МСК остеонекроз прогрессировал до коллапса лишь в 4 % случаев, в то время как после применения КтКМ – в 23 % случаев.

Осложнения клеточной трансплантации. Наиболее дискутабельным на сегодняшний день остается вопрос образования опухолей на фоне применения МСК. P. Hernigou с соавт. [35] исследовали долгосрочные риски развития онкологии у 1089 пациентов с ортопедическими заболеваниями, которые получали лечение с применением МСК. Пациентам в ходе наблюдения в сроки от 5 до 22 лет выполняли рентгенограммы и МРТ зоны трансплантации. Никаких рентгенологических и МРТ-признаков опухолевого процесса не наблюдалось. Также авторы оценивали риск развития злокачественных новообразований в зонах, отдаленных от места имплантации у пациентов с 1990 г. до смерти или до 31 декабря 2011 г. Среднее время наблюдения составило 12,5 (от 5 до 20) года. Относительный риск развития опухолей оценивали по данным наблюдаемого и ожидаемого числа случаев в популяции страны (стандартизованная заболеваемость), а также проводили сравнение с данными Национального института рака Франции. Авторы доказали, что среди пациентов, получивших клеточную терапию, заболеваемость раком была сопоставима с частотой возникновения онкологических заболеваний среди остального населения. Аналогичные данные были получены в исследовании J. S. Odorico [36].

Материалы и методы исследования. Нами проведен анализ 46 случаев хирургического лечения остеонекроза головки бедра с помощью малоинвазивных технологий, которые были разработаны и применены на базе клиники РНПЦ травматологии и ортопедии за период с 2014 по 2017 г. Группа А включала 31 пациента с НГБК, которым была выполнена «core» декомпрессия очага некроза головки бедра по разработанной методике, изложенной в инструкции по применению метода (рег. № 197-1115). В данной группе пациентов применена костная аутопластика очага некроза. Группа Б включала 15 пациентов, у которых «core» декомпрессия была дополнена введением в головку бедра концентрата аутологичного костного мозга. Критериями исключения были следующие состояния: дисплазия тазобедренных суставов, посттравматический НГБК, ревматические заболевания, химио- и лучевая терапия в анамнезе, длительный прием гормональных препаратов, злоупотребление алкоголем. Согласно классификации остеонекроза головки бедра ARCO [37], оперированные пациенты имели следующие стадии заболевания: стадия I – 6 случаев, стадия IIA – 3, стадия IIB – 14, стадия IIC – 17, стадия III – 6 случаев. Пациенты групп были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст оперированных пациентов составил 42 [32; 52] года. Для предоперационной диагностики выполняли рентгенограммы тазобедренных суставов в прямой проекции и по Лауэнштейну, МРТ. Для операции использовали стандартный набор ортопедического инструментария, артроскоп, канюлированные полые и круглые фрезы для сверления костной ткани диаметром 9–12 мм, поршневидный толкатель. Операции выполняли под эндотрахеальным наркозом или спинальной анестезией. Под рентгенологическим контролем через шейку бедра по направлению к очагу некроза вводили направляющую спицу. По спице через разрез кожи длиной 2 см полыми фрезами диаметром 10–12 мм осуществляли забор костного трансплантата из межвертельной зоны бедра. Через костный канал производили рассверливание пораженной зоны головки бедра фрезами и туннелизацию изогнутым шилом очага изнутри кости.

Для контроля качества декомпрессии, визуальной оценки жизнеспособности кости в канал шейки бедра вводили артроскоп. Некротизированные костные фрагменты вымывали и с помощью шейвера удаляли под визуальным контролем.

В группе А после декомпрессии выполнена костная пластика с помощью аутогубчатой кости. Трансплантат вводили через фасциально-мышечный массив с помощью поршневидного толкателя. В группе Б перед декомпрессией пациентам выполняли пункцию крыла подвздошной кости с помощью троакара. Путем аспирации осуществляли забор костного мозга в объеме 60–80 мл. Далее костный мозг центрифугировали и с помощью оборудования Harvest (Harvest Bone Marrow Aspirate Concentrate (BMAC) System Products) выделяли фракцию мононуклеарных клеток, объем которой доводили до 2–3 мл, смешивали с антикоагулянтом и доставляли в операционную (рис. 1). Декомпрессию очага некроза производили по вышеописанной методике. Полученный концентрат мононуклеарных клеток костного мозга вводили с помощью длинной иглы внутрикостно



a *b*

Рис. 1. Приготовление МНК костного мозга для клеточной терапии остеонекроза головки бедра у пациента К.: *a* – забор костного мозга из крыла подвздошной кости, *b* – оборудование для выделения МНК КМ

Fig. 1. Preparation of the bone marrow mononuclear cells for cell therapy of femoral head osteonecrosis in patient K.: *a* – bone marrow extraction from the wing of the ilium, *b* – equipment for isolating bone marrow mononuclear cells

через канал в головку бедра, закрывая снаружи канал аутокостной пробкой для предотвращения вытекания клеточного продукта.

Послеоперационный режим включал в себя разгрузку сустава в течение 6 недель со дня операции, ходьбу с помощью костылей, физиотерапевтическое лечение, ЛФК, запрещались бег и прыжки.

В процессе динамического наблюдения выполняли рентгенограммы, МРТ, клиническую оценку производили на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [38] и шкалы Harris [39]. Контрольные осмотры проводили в сроки 3, 6, 12 мес. после операции и далее по показаниям. МРТ выполняли не ранее чем через 6 мес. после операции.

Статистический анализ проводили с помощью программ STATISTICA 6.1, MS EXCEL 2010, используя непараметрические методы. Количественные показатели представляли в виде M [α, β], качественные – абсолютными (*n*) и относительными (%) величинами. Достоверность межгрупповых различий числовых показателей в независимых группах устанавливали при помощи критерия Манна–Уитни. Для выявления зависимости между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (R_S). При всех расчетах и сравнениях результаты считали статистически достоверными при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты хирургического лечения изучены у всех пациентов в сроки от 1 до 3 лет. Ближайший результат операции оценивали клинически, определяя степень снижения интенсивности болевого синдрома. У 32 (70 %) пациентов отмечалось снижение болевого синдрома по ВАШ с 55 ± 4,4 до 30 ± 3,2 балла (по 100-балльной шкале), что, как мы предполагаем, связано со снижением внутрикостного давления в очаге некроза за счет декомпрессии и разгрузки сустава. Как правило, уровень болевого синдрома снижался в период со 2-й недели до 3-го месяца после операции и в последующем существенно не менялся. Нами не выявлено статистически достоверных отличий в уровне болевого синдрома по шкале ВАШ между пациентами групп А и Б ($p > 0,05$). Не отмечено также существенных различий в уровне болевого синдрома до и после операции у 14 (30 %) пациентов, не получавших анальгетики.

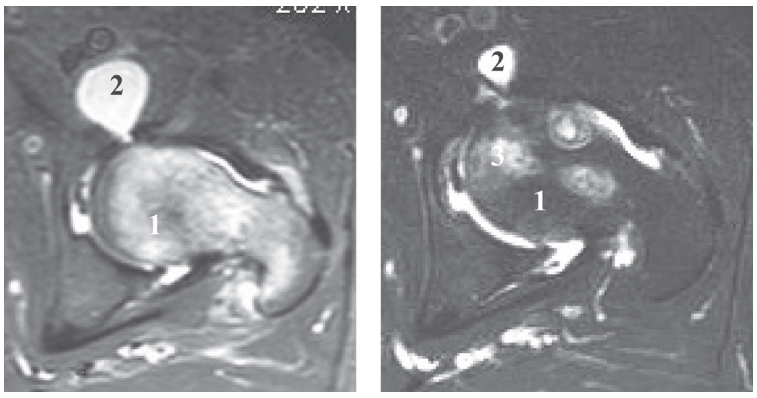
Среднее число баллов по шкале Harris у пациентов до операции составило 75 ± 5,1, в послеоперационном периоде – 83,4 ± 4,2 (у 30 (65,2 %) человек), что явилось положительным результатом

вмешательств. У 16 (34,8 %) пациентов наблюдалась отрицательная динамика, число баллов по шкале Harris составило 65,4 ± 4,4, отмечено прогрессирование коллапса. Причиной можно считать позднюю диагностику остеонекроза и несвоевременное начало лечения. Из 16 пациентов с отрицательным результатом 9 (56,3 %) имели «преколлаптическую» стадию заболевания: на предоперационной рентгенограмме отмечался «признак полумесяца» (линия просветления в субкортикальной зоне головки бедра в виде полумесяца), что являлось плохим прогностическим признаком. ТЭТС выполнено 6 (13 %) пациентам, причем ранее проведенное декомпрессивное вмешательство не повлияло на планирование эндопротезирования и выбор бедренного компонента эндопротеза. Осложнений после операций декомпрессии головки бедра в обеих группах не выявлено.

При выполнении МРТ-обследования оценивали выраженность отека костного мозга головки бедра, целостность субхондральной костной пластинки, протяженность демаркационной зоны, синовит. Отек костного мозга, наиболее лучше интерпретируемый в STIR (short tau inversion recovery) режиме, коррелировал с клинической симптоматикой, выраженностью болевого синдрома. В 28 (60,9 %) случаях отмечено уменьшение отека костного мозга головки бедра через 6–12 мес. после декомпрессии. В остальных 18 (39,1 %) случаях отек сохранялся на прежнем уровне. Случаев увеличения зоны отека не выявлено. По данным МРТ, отмечалось снижение явлений синовита тазобедренного сустава после вмешательств, что положительно повлияло на клиническую симптоматику ($p < 0,05$) (рис. 2).

В ряде случаев при контрольных МРТ-исследованиях отмечены положительные изменения демаркационной зоны, отграничивающей ишемический очаг некроза от здоровой кости. Это проявлялось в уменьшении интенсивности сигнала «двойной линии», ее прерывании, сохранении жизнеспособности окружающей костной ткани головки бедра (рис. 3). Достоверных отличий между МРТ-характеристиками течения остеонекроза у пациентов обеих групп не выявлено ($p > 0,05$).

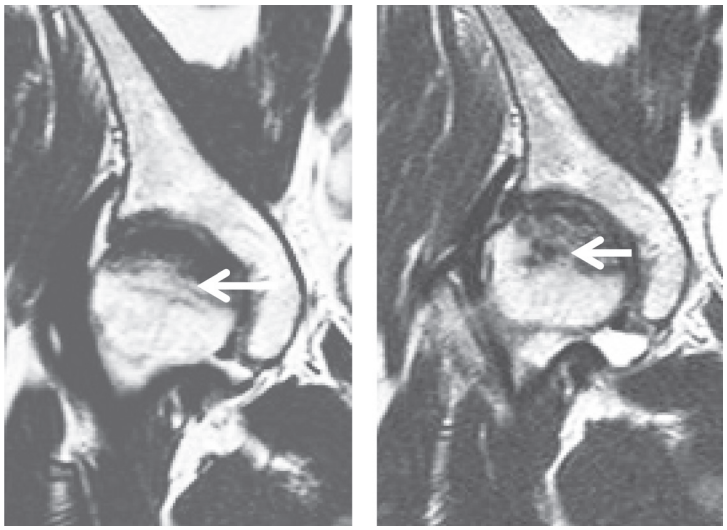
Оценка клинико-рентгенологических результатов лечения пациентов показала, что процентное соотношение неудачных результатов в группе А было выше, чем в группе Б, где был использован концентрат костного мозга (38,7 и 26,7 % соответственно) (табл. 2). Учитывая, что группы различались лишь по количественному признаку, можно сделать предварительный вывод о том, что использование клеточных технологий создает лучшие условия для регенерации костной ткани. Эти результаты сопоставимы с данными, опубликованными другими авторами, в частности с представленными в работах P. Hernigou [13, 24], который является одним из пионеров применения клеток костного мозга в лечении остеонекроза.



a *b*

Рис. 2. МР-томограммы тазобедренного сустава пациента Е., 40 лет, с остеонекрозом головки бедра: *a* – до операции; *b* – через 12 мес. после декомпрессии (*1* – уменьшение зоны отека костного мозга, *2* – уменьшение количества выпота в суставе; *3* – зона ремоделирования очага некроза). STIR режим, аксиальная проекция

Fig. 2. MR-tomograms of the hip joint in a 40-year old patient E., with femoral head osteonecrosis: *a* – before surgery; *b* – after 12 months after decompression (*1* – reduction of the edema zone of the bone marrow, *2* – decrease in the effusion amount in the joint, *3* – remodeling zone of the necrosis focus). STIR mode, axial projection



a *b*

Рис. 3. МРТ пациентки Л., 48 лет, с остеонекрозом головки бедра: *a* – до операции; *b* – через 3 года после декомпрессии (уменьшение интенсивности патологического сигнала зоны некроза); стрелкой указана демаркационная зона. Т2-взвешенные изображения в коронарной проекции

Fig. 3. MRI of the 48-year old patient L., with femoral head osteonecrosis before surgery and 3 years after decompression with bone marrow concentrate implantation: *a* – before surgery; *b* – 3 years after decompression (decrease in the intensity of the pathological signal of the necrosis zone); the arrow indicates the demarcation zone. T2 weighted images in the coronary projection

Таблица 2. **Сравнительные результаты лечения пациентов с остеонекрозом головки бедра**

Table 2. **Comparative treatment results of patients with femoral head osteonecrosis**

Группа	К-во оперированных пациентов	Прогрессирование остеонекроза	
		Число случаев	%
А	31	12	38,7
Б	15	4	26,7
Всего	46	16	34,8

Заключение. Результаты нашей работы подтверждают безопасность и эффективность малоинвазивной декомпрессии очага некроза на его ранних стадиях с применением предлагаемой оригинальной методики. Данная методика имеет ряд преимуществ: она малотравматична, не сопровождается кровопотерей, не имеет осложнений и не затрудняет выполнение последующего эндопротезирования.

Применение аутологичных клеток костного мозга в дополнение к основному вмешательству создает предпосылки для лучшего результата костной регенерации некротической области. Перспективным представляется лечение остеонекроза головки бедра мезенхимальными стволовыми клетками, стимулированными к дифференцировке в остеогенном направлении. В настоящее время совместно с РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии проводятся клинические испытания этого метода клеточной терапии. Инфекционных, аллергических или иных осложнений при использовании клеточных методов лечения остеонекроза в нашей работе не выявлено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Митбрейт, И. М. Асептический некроз головки бедренной кости у взрослых. Этиология, патогенез, выбор метода лечения / И. М. Митбрейт, Г. Н. Голубенко // Актуальные вопросы практической медицины : сб. науч. тр. к 60-летию ГКБ № 13 / Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2000. – С. 366–368.

2. Epidemiologic study of avascular necrosis of the femoral head / D. Kamal [et al.] // Curr. Health Sci. J. – 2013. – Vol. 39, N 3. – P. 169–174.

3. Kaushik, A. P. Osteonecrosis of the femoral head: an update in year 2012 / A. P. Kaushik, A. Das, Q. Cui // World J. Orthop. – 2012. – Vol. 3, N 5. – P. 49–57. https://doi.org/10.5312/wjo.v3.i5.49

4. Orban, H. B. Avascular necrosis of the femoral head / H. B. Orban, V. Cristescu, M. Dragusanu // J. Clin. Med. – 2009. – Vol. 4, N 1. – P. 26–34.

5. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art / P. Hernigou [et al.] // Bone. – 2015. – Vol. 70. – P. 102–109. https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.034

6. Homma, Y. Supercharging allografts with mesenchymal stem cells in the operating room during hip revision / Y. Homma, K. Kaneko, P. Hernigou // Inter. Orthop. – 2013. – Vol. 38, N 10. – P. 2033–2044. https://doi.org/10.1007/s00264-013-2221-x

7. Development of a simple procedure for the treatment of femoral head osteonecrosis with intra-osseous injection of bone marrow mesenchymal stromal cells: study of their biodistribution in the early time points after injection / A. Lebouvier [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2015. – Vol. 6. – Art. 68. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0036-y

8. Hernigou, P. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting / P. Hernigou, F. Beaujean // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2002. – Vol. 405. – P. 14–23. https://doi.org/10.1097/00003086-200212000-00003

9. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone marrow cells. A pilot study / V. Gangji [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. Vol. – 2004. – Vol. 86A, N 6. – P. 1153–1160. https://doi.org/10.2106/00004623-200406000-00006

10. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger [et al.] // Science. – 1999. – Vol. 284, N 5411. – P. 143–147. https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143

11. Камалов, А. А. Стволовые клетки и их использование в современной клинической практике / А. А. Камалов, Д. А. Охоботов // Урология. – 2012. – № 5. – С. 105–114.

12. Репин, В. С. Медицинская клеточная биология / В. С. Репин, Г. Т. Сухих. – М. : БЭБиМ, 1998. – 200 с.

13. Сергеев, В. С. Иммунологические свойства стромальных (мезенхимальных) стволовых клеток / В. С. Сергеев // Клеточные технологии. – 2005. – № 4. – С. 39–42.

14. Sources of adult mesenchymal stem cells and their applicability for musculoskeletal applications / J. S. Mohal, H. D. Tailor, W. S. Khan // Curr. Stem Cell. Res. Ther. – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. 103–109. https://doi.org/10.2174/157488812799219027

15. Baksh, D. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy / D. Baksh, L. Song, R. S. Tuan // J. Cell. Mol. Med. – 2004. – Vol. 8, N 3. – P. 301–316. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00320.x

16. Bone marrow stem cells: nature, biology and potential applications / P. Bianco [et al.] // Stem Cells. – 2001. – Vol. 19, N 3. – P. 180–192. https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-180

17. The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow-up study / Q. Mao [et al.] // Bone. – 2013. – Vol. 57, N 2. – P. 509–516. https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.022

18. Gangji, V. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, five year follow-up of a prospective controlled study / V. Gangji, V. de Maertelaer, J. P. Hauzeur // Bone. – 2011. – Vol. 49, N 5. – P. 1005–1009. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.032

19. Clinical results of auto-iliac cancellous bone grafts combined with implantation of autologous bone marrow cells for osteonecrosis of the femoral head: a minimum 5-year follow-up / J. S. Kang [et al.] // Yonsei Med. J. – 2013. – Vol. 54, N 2. – P. 510–515. https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.2.510

20. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study / T. Yamasaki [et al.] // J. Bone Joint Surg. Br. Vol. – 2010. – Vol. 92-B, N 3. – P. 337–341. https://doi.org/10.1302/0301-620x.92b3.22483

21. Liu Y. Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxyapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head / Y. Liu, S. Liu, X. Su // Arch. Orthop. Trauma. Surg. – 2012. – Vol. 133, N 1. – P. 125–133. https://doi.org/10.1007/s00402-012-1623-3

22. Bone histology in adults with aseptic necrosis. Histomorphometric evaluation of iliac biopsies in seventy-seven patients / M. E. Arlot [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 1983. – Vol. 65, N 9. – P. 1319–1327. https://doi.org/10.2106/00004623-198365090-00014

23. Wang, T. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with thorough debridement, bone grafting and bone-marrow mononuclear cells implantation / T. Wang, W. Wang, Z. S. Yin // Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. – 2013. – Vol. 24, N 2. – P. 197–202. https://doi.org/10.1007/s00590-012-1161-2

24. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting / P. Hernigou [et al.] // Indian J. Orthop. – 2009. – Vol. 43, N 1. – P. 40–45. https://doi.org/10.4103/0019-5413.45322

25. Core decompression with bone marrow injection for the treatment of femoral head osteonecrosis / A. Chotivichit [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. – 2014. – Vol. 97, suppl. 9. – P. S139–S143.

26. Pak, J. Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads: a molecular mechanism / J. Pak // Pain Physician. – 2012. – Vol. 15, N 1. – P. 75–85.

27. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives / M. T. Houdek [et al.] // Stem Cells and Cloning: Advances and Applications. – 2014. – Vol. 7. – P. 65–70. https://doi.org/10.2147/sccaa.s36584

28. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion / Z. Q. Yan [et al.] // Chin. J. Traumatol. – 2006. – Vol. 9, N 1. – P. 3–7.

29. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells / D. Zhao [et al.] // Bone. – 2012. – Vol. 50, N 1. – P. 325–330. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.002

30. Early results of autologous mononuclear bone marrow cell implantation in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head / O. Karatoprak [et al.] // Acta Orthop. Traumatol. Turc. – 2008. – Vol. 42, N 3. – P. 178–183.

31. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study / R. K. Sen [et al.] // J. Arthroplasty. – 2012. – Vol. 27, N 5. – P. 679–686. https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.08.008

32. Autologous concentrated bone marrow graft in the treatment of femoral head avascular necrosis: clinical outcome after two years of follow up in a non-controlled prospective study / M. Cuervas-Mons [et al.] // Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol. – 2013. – Vol. 57, N 2. – P. 106–110. https://doi.org/10.1016/j.recote.2012.12.006

33. Combining concentrated autologous bone marrow stem cells injection with core decompression improves outcome for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head: a comparative study / R. M. Tabatabaee [et al.] // J. Arthroplasty. – 2015. – Vol. 30, N 9. – P. 11–15. https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.06.022

34. Aoyama, T. Isolation of bone marrow stromal cells from bone marrow by using a filtering device (method) / T. Aoyama, J. Toguchida // Stem Cells and Cancer Stem Cells. – 2011. – Vol. 2. – P. 3–12. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2016-9_1

35. Cancer risk is not increased in patients treated for orthopaedic diseases with autologous bone marrow cell concentrate / P. Hernigou [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2013. – Vol. 95, N 24. – P. 2215–2221. https://doi.org/10.2106/jbjs.m.00261

36. Odorico, J. S. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines / J. S. Odorico, D. S. Kaufman, J. A. Thomson // Stem Cells. – 2001. – Vol. 19, N 3. – P. 193–204. https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-193

37. ARCO (Association Research Circulation Osseous): committee on terminology and classification / ARCO News. – 1992. – N 4. – P. 41–46.

38. McCormack, H. M. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review / H. M. McCormack, D. J. Horne, S. Sheather // Psychol. Med. – 1988. – Vol. 18, N 4. – P. 1007–1019. https://doi.org/10.1017/s0033291700009934

39. Harris, W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty / W. H. Harris // J. Bone Joint Surg. – 1969. – Vol. 51, N 4. – P. 737–755. https://doi.org/10.2106/00004623-196951040-00012

References

1. Mitbreit I. M., Golubenko G. N. Aseptic necrosis of the head of the femur in adults. Etiology, pathogenesis, choice of treatment method. *Aktual'nye voprosy prakticheskoi meditsiny: sbornik nauchnykh trudov k 60-letiyu Gosudarstvennoi klinicheskoi bol'nitsy № 13* [Actual issues of practical medicine: a collection of scientific papers for the 60th anniversary of the State Clinical Hospital No. 13]. Moscow, 2000, pp. 366–368 (in Russian).

2. Kamal D., Traistaru R., Alexandru D. O., Grecu D. C., Mogoanta L. Epidemiologic study of avascular necrosis of the femoral head. *Current Health Sciences Journal*, 2013, vol. 39, no. 3, pp. 169–174.

3. Kaushik A. P., Das A., Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head: an update in year 2012. *World Journal Orthopedics*, 2012, vol. 3, no. 5, pp. 49–57. https://doi.org/10.5312/wjo.v3.i5.49

4. Orban H. B., Cristescu V., Dragusanu M. Avascular necrosis of the femoral head. *Journal of Clinical Medicine*, 2009, vol. 4, no. 1, pp. 26–34.

5. Hernigou P., Flouzat-Lachaniette C. H., Delambre J., Poignard A., Allain J., Chevallier N., Rouard H. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art. *Bone*, 2015, vol. 70, pp. 102–109. https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.034

6. Homma Y., Kaneko K., Hernigou P. Supercharging allografts with mesenchymal stem cells in the operating room during hip revision. *International Orthopaedics*, 2013, vol. 38, no. 10, pp. 2033–2044. https://doi.org/10.1007/s00264-013-2221-x

7. Lebouvier A., Poignard A., Cavet M., Amiaud J., Leotot J., Hernigou P., Rahmouni A., Bierling P., Layrolle P., Rouard H., Chevallier N. Development of a simple procedure for the treatment of femoral head osteonecrosis with intra-osseous injection of bone marrow mesenchymal stromal cells: study of their biodistribution in the early time points after injection. *Stem Cell Research and Therapy*, 2015, vol. 6, art. 68. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0036-y

8. Hernigou P., Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2002, vol. 405, pp. 14–23. https://doi.org/10.1097/00003086-200212000-00003

9. Gangji V., Hauzeur J. P., Matos C., De Maertelaer V., Toungouz M., Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone marrow cells. A pilot study. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*, 2004, vol. 86A, no. 6, pp. 1153–1160. https://doi.org/10.2106/00004623-200406000-00006

10. Pittenger M. F., Mackay A. M., Beck S. C., Jaiswal R. K., Douglas R., Mosca J. D., Moorman M. A., Simonetti D. W., Craig S., Marshak D. R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 1999, vol. 284, no. 5411, pp. 143–147. https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143

11. Kamalov A. A., Okhobotov D. A. Stem cells and their use in modern clinical practice. *Urologiya* [Urology], 2012, no. 5, pp. 105–114 (in Russian).

12. Repin V. S., Sukhikh G. T. *Medical cell biology*. Moscow, BEBiM Publ., 1998. 200 p. (in Russian).

13. Sergeev V. S. Immunological properties of stromal (mesenchymal) stem cells. *Kletochnye tekhnologii* [Cell Technologies], 2005, no. 4, pp. 39–42 (in Russian).

14. Mohal J. S., Tailor H. D., Khan W. S. Sources of adult mesenchymal stem cells and their applicability for musculoskeletal applications. *Current Stem Cell Research and Therapy*, 2012, vol. 7, no. 2, pp. 103–109. https://doi.org/10.2174/157488812799219027

15. Baksh D., Song L., Tuan R. S. Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2004, vol. 8, no. 3, pp. 301–316. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00320.x

16. Bianco P., Riminucci M., Gronthos S., Robey P. G. Bone marrow stem cells: nature, biology and potential applications. *Stem Cells*, 2001, vol. 19, no. 3, pp. 180–192. https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-180

17. Mao Q., Jin H., Liao F., Xiao L., Chen D., Tong P. The efficacy of targeted intraarterial delivery of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a five year follow-up study. *Bone*, 2013, vol. 57, no. 2, pp. 509–516. https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.022

18. Gangji V., Maertelaer V. De, Hauzeur J. P. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head, five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone*, 2011, vol. 49, no. 5, pp. 1005–1009. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.07.032

19. Kang J. S., Moon K. H., Kim B.-S., Kwon D. G., Shin S. H., Shin B. K., Ryu D. J. Clinical results of auto-iliac cancellous bone grafts combined with implantation of autologous bone marrow cells for osteonecrosis of the femoral head: a minimum 5-year follow-up. *Yonsei Medical Journal*, 2013, vol. 54, no. 2, pp. 510–515. https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.2.510

20. Yamasaki T., Yasunaga Y., Ishikawa M., Hamaki T., Ochi M. Bone-marrow-derived mononuclear cells with a porous hydroxyapatite scaffold for the treatment of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study. *Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 2010, vol. 92-B, no. 3, pp. 337–341. https://doi.org/10.1302/0301-620x.92b3.22483

21. Liu Y., Liu S., Su X. Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxyapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2012, vol. 133, no. 1, pp. 125–133. https://doi.org/10.1007/s00402-012-1623-3

22. Arlot M. E., Bonjean M., Chavassieux P. M., Meunier P. J. Bone histology in adults with aseptic necrosis. Histomorphometric evaluation of iliac biopsies in seventy-seven patients. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1983, vol. 65, no. 9, pp. 1319–1327. https://doi.org/10.2106/00004623-198365090-00014

23. Wang T., Wang W., Yin Z. S. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with thorough debridement, bone grafting and bone-marrow mononuclear cells implantation. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 197–202. https://doi.org/10.1007/s00590-012-1161-2

24. Hernigou P., Poignard A., Zilber S., Rouard H. Cell therapy of hip osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Indian Journal of Orthopaedics*, 2009, vol. 43, no. 1, pp. 40–45. https://doi.org/10.4103/0019-5413.45322

25. Chotivichit A., Korwutthikulrangsri E., Pornrattanamaneewong C., Achawakulthep C. Core decompression with bone marrow injection for the treatment of femoral head osteonecrosis. *Journal of the Medical Association of Thailand,* 2014, vol. 97, suppl. 9, pp. S139–S143.

26. Pak J. Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads: a molecular mechanism. *Pain Physician*, 2012, vol. 15, no. 1, pp. 75–85.

27. Houdek M. T., Wyles C. C., Martin J. R., Sierra R. J. Stem cell treatment for avascular necrosis of the femoral head: current perspectives. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*, 2014, vol. 7, pp. 65–70. https://doi.org/10.2147/ sccaa.s36584

28. Yan Z. Q., Chen Y. S., Li W. J., Yang Y., Huo J. Z., Chen Z. R., Shi J. H., Ge J. B. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion. *Chinese Journal of Traumatology*, 2006, vol. 9, no. 1, pp. 3–7.

29. Zhao D., Cui D., Wang B., Tian F., Guo L., Yang L., Liu B., Yu X. Treatment of early stage osteonecrosis of the femoral head with autologous implantation of bone marrow-derived and cultured mesenchymal stem cells. *Bone*, 2012, vol. 50, no. 1, pp. 325–330. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.002

30. Karatoprak O., Korkmaz M. F., Kara A. N., Göğüş A., Işiklar Z. U. Early results of autologous mononuclear bone marrow cell implantation in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2008, vol. 42, no. 3, pp. 178–183.

31. Sen R. K., Tripathy S. K., Aggarwal S., Marwaha N., Sharma R. R., Khandelwal N. Early results of core decompression and autologous bone marrow mononuclear cells instillation in femoral head osteonecrosis: a randomized control study. *Journal of Arthroplasty*, 2012, vol. 27, no. 5, pp. 679–686. https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.08.008

32. Cuervas-Mons M., Narbona J., Laguna R., Vaquero J. Autologous concentrated bone marrow graft in the treatment of femoral head avascular necrosis: clinical outcome after two years of follow up in a non-controlled prospective study. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 2013, vol. 57, no. 2, pp. 106–110. https://doi.org/10.1016/j.recote.2012.12.006

33. Tabatabaee R. M., Saberi S., Parvizi J., Mortazavi S. M., Farzan M. Combining concentrated autologous bone marrow stem cells injection with core decompression improves outcome for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head: a comparative study. *Journal of Arthroplasty*, 2015, vol. 30, no. 9, pp. 11–15. https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.06.022

34. Aoyama T., Toguchida J. Isolation of bone marrow stromal cells from bone marrow by using a filtering device (method). *Stem Cells and Cancer Stem Cells*, 2011, vol. 2, pp. 3–12. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2016-9_1

35. Hernigou P., Homma Y., Flouzat-Lachaniette C.-H., Poignard A., Chevallier N., Rouard H. Cancer risk is not increased in patients treated for orthopaedic diseases with autologous bone marrow cell concentrate. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 2013, vol. 95, no. 24, pp. 2215–2221. https://doi.org/10.2106/jbjs.m.00261

36. Odorico J. S., Kaufman D. S., Thomson J. A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells*, 2001, vol. 19, no. 3, pp. 193–204. https://doi.org/10.1634/stemcells.19-3-193

37. ARCO (Association Research Circulation Osseous): committee on terminology and classification. *ARCO News*, 1992, no. 4, pp. 41–46.

38. McCormack H. M., Horne D. J., Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychological Medicine*, 1988, vol. 18, no. 4, pp. 1007–1019. https://doi.org/10.1017/s0033291700009934

39. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1969, vol. 51, no. 4, pp. 737–755. https://doi.org/10.2106/00004623-196951040-00012

Информация об авторах

Мурзич Александр Эдуардович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mae77@list.ru

Эйсмонт Олег Леонидович – д-р мед. наук, доцент, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: oleismont@mail.ru

Исайкина Янина Ивановна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: yaninai@gmail.com

Букач Дмитрий Вячеславович – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dzmitry.bukach@gmail.com

Сироткин Роман Сергеевич – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rafaello.84@mail.ru

Information about the authors

Alyaksandr E. Murzich – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mae77@list.ru

Oleg L. Eismont – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Deputy director. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oleismont@mail.ru

Yanina I. Isaykina – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: yaninai@gmail.com

Dzmitry V. Bukach – Researcher. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dzmitry.bukach@gmail.com

Roman S. Sirotkin – Researcher. Republican Scientific-Practical Centre of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevatov Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rafaello.84@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.831-006.6:313.13 (476)
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-442-454

Поступила в редакцию 19.02.2018
Received 19.02.2018

Н. Н. Антоненкова[1], М. В. Малько[2], А. М. Пашкевич[1]

[1]Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, агр. Лесной, Республика Беларусь
[2]Институт энергетики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РОДСТВЕННИКОВ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ РОДСТВА ПРОБАНДОВ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Аннотация. В работе предложен упрощенный аналитический метод анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга, основанный на оценке таких показателей, как популяционная заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Беларуси и число родственников первой степени родства за период времени, соответствующий средней продолжительности жизни населения Беларуси.

С помощью предложенного метода проведен анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пациентов, получавших лечение в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, у которых были диагностированы глиальные опухоли головного мозга. Число родственников первой степени родства составило 1012 человек (502 мужчины и 510 женщин). По состоянию на 31 декабря 2015 г. у лиц этой группы установлено 63 злокачественных новообразования.

Установлено, что родственники первой степени родства имеют повышенный риск заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга, раком прямой кишки, щитовидной железы и тела матки. Однако статистически достоверный риск отмечался только у пациентов со злокачественными новообразованиями мозга. Стандартизованная заболеваемость родственников первой степени родства по этой локализации составила 3,39 (95 % ДИ от 1,10 до 7,92), что хорошо согласуется с результатами, полученными специалистами других стран (США, Швеция и др.)

Согласно полученным данным, упрощенный метод анализа, предложенный в настоящей работе, дает адекватное описание заболеваемости родственников первой степени родства пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования.

Ключевые слова: глиальные опухоли, головной мозг, степень родства, риски

Для цитирования: Антоненкова, Н. Н. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга / Н. Н. Антоненкова, М. В. Малько, А. М. Пашкевич // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 442–454. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-442-454

N. N. Antonenkova[1], M. V. Malko[2], A. M. Pashkevich[1]

[1]N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Republic of Belarus
[2]Institute of Power Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ANALYSIS OF THE INCIDENCE IN MALIGNANT NEOPLASNS IN FIRST-DEGREE RELATIVES OF PROBANDS WITH GLIAL BRAIN TUMORS

Abstract. The article presents a simplified analytical method of evaluating the cancer incidence in first-degree relatives with glial brain tumors. The method is based on the use of population cancer incidence rates in the Belarus population and the estimated numbers of first-degree relatives in the time interval corresponding to the average life span in the Belarus population. This method was employed to analyze the cancer incidence in the patients of first-degree relatives who were treated at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre. Their diagnosis was the glial brain tumor. The number of the investigated first-degree relatives was 1012, of them 502 were males and 510 – females. As of December 31, 2015, this group had 63 cases of malignant neoplasms. According to the findings of the analysis performed, the first-degree relatives are at an increased risk for brain, rectum, thyroid and corpus uteri cancers. However, the statistically significant risk was found only for brain cancer incidence. The standardized incidence rate in first-degree relatives was 3.39 for this site (95 % CI 1.10–7.92), which is consistent with the data obtained by specialists of other countries (USA, Sweden and others).

© Антоненкова Н. Н., Малько М. В., Пашкевич А. М., 2018

The agreement of the standardized incidence values suggests that the simplified analytical method provides an adequate account of the incidence among the patients of first-degree relatives with an established diagnosis of malignant neoplasm.

Keywords: glial tumors, brain, relation degrees, risks

For citation: Antonenkova N. N., Malko M. V., Pashkevich A. M. Analysis of the incidence of malignant neoplasms in first-degree relatives of probands with glial brain tumors. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 442–454 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-442-454

Введение. К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что родственники первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга имеют повышенный риск заболеваемости такими же злокачественными новообразованиями. Так, по данным Wrensch с соавт. [1], у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга риск развития таких новообразований в 2,3 раза превышает популяционный риск. Аналогичные результаты получены в работах [2–10]. В работах [2, 4, 6, 8] также показано, что наряду с повышенным риском заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга у родственников первой степени родства пациентов с глиальными опухолями головного мозга возрастает и риск заболеваемости меланомой. В ряде исследований установлено, что повышенный риск развития саркомы отмечается у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга [6, 10]. Все эти результаты свидетельствуют о наличии генетической компоненты при заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга и указывают на то, что родственники пациентов с глиомой мозга представляют группу повышенного риска развития злокачественных новообразований головного мозга и меланомы.

Изучение вопроса повышенного риска имеет исключительное значение для диагностики, планирования лечения и прогнозирования исхода лечения перечисленных заболеваний у родственников пробандов с обнаруженными злокачественными новообразованиями головного мозга. Такая работа целенаправленно проводится в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Цель исследования – оценка риска заболеваемости глиомой головного мозга у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга с помощью упрощенного аналитического метода.

Материалы и методы исследования. В работе проанализированы данные по заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства 240 пробандов с установленным диагнозом глиальных опухолей головного мозга. Из них 27 пробандов были исключены из исследования вследствие того, что не удалось получить информацию о заболеваемости злокачественными новообразованиями у их родственников по причине выезда пробандов и их родственников за пределы Беларуси или их смерти. Оставшаяся группа пробандов из 213 человек включала 85 (39,9 %) лиц мужского пола и 128 (60,1 %) – женского. Все они имели гистологическое подтверждение диагноза злокачественных новообразований головного мозга. Общее число родственников первой степени родства 213 пробандов составило 1012 человек (в среднем по 5 человек на 1 пробанда). Данная группа включала 502 родственника мужского пола и 510 – женского. В нее были включены родители, братья, сестры и дети пробанда.

Сведения о количестве случаев злокачественных новообразований в группе родственников первой степени родства были получены на основе анкетирования, проведенного РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. Анкета включала следующие вопросы: сведения о родственниках первой степени родства пробанда, их пол, год рождения/смерти, наличие злокачественного новообразования, локализация опухоли, дата установления диагноза и др.

Данные о злокачественных новообразованиях, установленные для группы родственников первой степени родства, так называемые наблюдаемые данные, сравнивали с числом злокачественных новообразований, рассчитанным на основе показателя популяционной заболеваемости населения Беларуси.

Расчет ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями в группе родственников первой степени родства проводили с помощью упрощенного аналитического метода,

основанного на использовании коэффициентов суммарной заболеваемости белорусской популяции. Расчет выполнен для периода с 1 января 1941 г. по 31 декабря 2015 г. Длительность этого периода – 75 лет, что сравнимо со средней продолжительностью жизни жителей Беларуси.

Алгоритм расчета ожидаемой заболеваемости определяли с помощью следующей формулы:

$$E_k = 10^{-5} C \sum_{j=1}^{m} A_j^k n_j, \quad (1)$$

где E_k – число злокачественных новообразований по *k*-й локализации в *j*-й год; C – поправочный коэффициент; A_j^k – суммарный коэффициент заболеваемости по *k*-й локализации; n_j – число лиц в группе родственников первой степени родства в *j*-й год; m – длительность рассматриваемого периода времени.

Значение коэффициента A_j^k, как известно, определяется по формуле

$$A_j^k = \frac{O_j^k}{N_j},$$

где O_j^k – число злокачественных новообразований по *k*-й локализации, зарегистрированных у населения всей страны в *j*-й год; N_j – суммарная численность населения в этот год.

В качестве значений A_j^k использовали данные, приведенные в коллективной монографии [11], а также в справочных изданиях Белорусского канцер-регистра [12–24]. Так, в монографии [11], где охвачен период с 1971 по 2004 г., приведены данные о заболеваемости только для 1971, 1980, 1985, 1990, 1995, 2000 и 2004 гг., в справочных изданиях Белорусского канцер-регистра для основных локализаций злокачественных новообразований – для периода с 1987 по 2015 г.

Так как для расчета заболеваемости злокачественными новообразованиями в соответствии с выражением (1) требуются значения параметров A_j^k для каждого года в период с 1971 по 2015 г., данные монографии [11], установленные для периода 1971–1995 гг., аппроксимировались методом наименьших квадратов практически для всех злокачественных новообразований, выявленных у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга. Эти зависимости использовали затем для расчета параметра A_j^k в тех точках периода временной шкалы 1971–1995 гг., для которых не имеется опубликованных данных.

Также практически для всех злокачественных новообразований проводили аппроксимацию для периода 1941–1970 гг. При этом для 1941 г. задавали показатели заболеваемости, как правило, на 20 % более низкие, чем зарегистрированные в 1971 г.

В случае заболеваемости глиальными опухолями головного мозга проводили дополнительную аппроксимацию заболеваемости для периода 1971–2015 гг., поскольку в справочных изданиях Белорусского канцер-регистра показатели заболеваемости глиальными опухолями головного мозга и меланомы приведены начиная с 2003 г.

В случае рака поджелудочной железы применяли единственную аппроксимацию имеющихся данных и по ней рассчитывали заболеваемость как в интервале 1941–1970 гг., так и в тех временных точках периода 1970–2015 гг., когда сведения о заболеваемости отсутствовали.

Аналогичную методику расчета применяли также для определения заболеваемости злокачественными новообразованиями печени у родственников первой степени родства с глиальными опухолями головного мозга.

Описанный метод расчета показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями позволил определить необходимые данные для периода 1941–2015 гг.

Значение параметра n_j, т. е. число лиц в группе родственников первой степени родства в *j*-й год в соответствии с принятой моделью расчета ожидаемых злокачественных новообразований, рассчитывали по аппроксимационному полиному

$$n_j = A + BT_j. \quad (2)$$

При определении коэффициентов этого полинома общее число родственников в 1941 г. принималось равным 5, а в 2015 г. – 1012. Соответственно, число родственников мужского пола

в 1941 г. принималось равным 2,5, а в 2015 г. – 502. Для родственников женского пола аппроксимацию осуществляли при изменении их числа от 2,5 в 1941 г. до 510 в 2015 г.

Более точное число человеко-лет можно определить, если использовать для расчета n_j нелинейную аппроксимацию. Однако точность оценки количества ожидаемых злокачественных новообразований в группе родственников заметно не возрастает, что делает такую операцию неоправданной.

Подстановка значений коэффициентов заболеваемости и численности рассматриваемых групп в выражение (1) позволило оценить ожидаемую заболеваемость родственников первой степени родства для всего периода с 1 января 1941 г. по 31 декабря 2015 г. Длительность этого периода составила 75 лет. Такая длительность временного интервала была выбрана для того, чтобы случайно не упустить сведения о самом возрастном члене группы родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга. Оцененную ожидаемую заболеваемость использовали для расчета стандартизованной заболеваемости злокачественными новообразованиями по формуле

$$SIR_k = \frac{O_k}{E_k},$$

где SIR_k – стандартизованная заболеваемость по k-й локализации за период с 1 января 1941 г. по 31 декабря 2015 г.; O_k и E_k – показатели наблюдаемой и ожидаемой заболеваемости соответственно по k-й локализации в 1941–2015 гг.

Статистическая оценка значений стандартизованного показателя заболеваемости (СПЗ) злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга проводилась на основании распределения Пуассона. В соответствии с этим методом число наблюдаемых злокачественных новообразований по каждой локализации рассматривалось в качестве пуассоновской переменной, для которой определялись нижний и верхний пределы 95 %-ного доверительного интервала (ДИ) $O_{k,L}$ и $O_{k,U}$. При использовании этих величин нижний и верхний пределы 95 %-ного ДИ СПЗ по k-й локализации вычисляли по формулам

$$SIR_{k,L} = \frac{O_{k,L}}{E_k};\ \ SIR_{k,U} = \frac{O_{k,U}}{E_k}.$$

Описанный выше метод расчета ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями в группе родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга является упрощенным аналитическим методом расчета. Алгоритм точного аналитического метода можно представить в виде выражения

$$E_k = \Sigma_{j=1}^{m} \Sigma_{i=1}^{n} a_{i,j}^{k} n_{i,j}, \tag{3}$$

где m – число возрастных групп; n – число лет в рассматриваемый период времени, для которого выполняется оценка ожидаемой заболеваемости; $a_{i,j}^{k}$ – возрастной коэффициент заболеваемости по k-й локализации в i-й возрастной группе в j-й год; $n_{i,j}$ – число лиц в i-й группе родственников первой степени родства в j-й год.

Результаты и их обсуждение. Для проверки возможности использования описанного упрощенного аналитического метода в настоящей работе были выполнены расчеты ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга, учтенных в работе американских специалистов [8].

Авторы работы [8] оценили заболеваемость родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга за период времени, равный 80 годам (по состоянию на конец 2006 г.) помощью точного аналитического метода. Ими была собрана информация о 8746 родственниках первой степени родства 1476 пробандов, проживающих в основном в Калифорнии (США).

Таблица 1. **Сравнение методов расчета ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства**

Table 1. **Comparison of expected cancer incidence calculation methods for first-degree relatives**

Показатель	Точный метод [8]	Упрощенный метод (настоящая работа)	Расхождение, %
Число человеко-лет	391784	350072	–10,64
Злокачественные новообразования головного мозга	21,45	20,91	–2,52
Меланома	35,69	36,25	+1,57

Сравнение показателей ожидаемой заболеваемости глиальными опухолями головного мозга и меланомой родственников первой степени родства, рассчитанных Scheurer с соавт. [8] при использовании точного аналитического метода, с данными, рассчитанными нами с использованием упрощенного аналитического метода, представлено в табл. 1. Наши расчеты выполнены для периода времени с 1 января 1927 г. по 31 декабря 2006 г., т. е. для периода, равного 80 годам, что сравнимо со средней продолжительностью жизни населения США.

При расчете данных, представленных в табл. 1, нами использованы сведения 9 канцер-регистров США, приведенные в электронном виде Международным агентством по изучению рака (IARC) [25, 26]. Эти сведения даны отдельно для мужчин и женщин и охватывают период с 1975 по 2007 г. Оценку заболеваемости злокачественными новообразованиями для периода времени с 1 января 1927 г. по 31 декабря 1974 г. в настоящей работе проводили с использованием аппроксимационных зависимостей, установленных на основе данных для указанного периода.

Как видно из данных табл. 1, применение упрощенного метода для групп родственников первой степени родства, рассмотренных авторами исследования [8], привело к снижению на 10,6 % числа человеко-лет и на 2,52 % числа ожидаемых глиальных опухолей головного мозга. В случае меланомы расчет по упрощенному методу, напротив, выявил на 1,6 % более высокое число ожидаемых случаев меланомы, чем у авторов работы [8].

Расчеты ожидаемой заболеваемости по другим локализациям злокачественных новообразований показали, что при применении упрощенного метода отклонение составляет приблизительно не более чем 10 % от значений, установленных авторами исследования [8].

Отклонения такого типа в величине ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями несущественны при малом числе пробандов и, следовательно, малом числе родственников первой степени родства, как, например, в настоящей работе. Обусловлено это тем, что статистическая достоверность СПЗ в подобных случаях определяется в основном не точностью оцененной ожидаемой заболеваемости, а числом наблюдаемых злокачественных новообразований. Если это число не превышает 3, то нижний предел 95 %-ного ДИ СПЗ обязательно окажется меньше 1. В нашем исследовании для большинства локализаций злокачественных новообразований, обнаруженных у родственников первой степени родства, число наблюдаемых злокачественных новообразований не превышает 3.

Имеется и другое важное обстоятельство. Применение точного аналитического метода для расчета показателей ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями предполагает наличие специальной компьютерной программы. Так, авторы исследования [8] для расчета показателей ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями у родственников первой степени родства использовали компьютерную программу, разработанную американскими специалистами для выполнения когортного анализа генетической эпидемиологии. Такой программы в распоряжении специалистов Беларуси не имеется, что и привело к необходимости создания упрощенного метода расчета.

Имеющие место вычислительные затруднения при использовании точного метода обусловлены следующими причинами. Для того чтобы провести такое вычисление по алгоритму (3), необходимо определить $m \cdot n$ повозрастных коэффициентов заболеваемости для каждого злокачественного новообразования и такое же число возрастных групп. Вторая задача более сложная ввиду того, что состав возрастных групп непрерывно меняется со временем. К примеру, в работе [8] необходимо было определить 1440 повозрастных коэффициентов для каждой локализации злокачественного новообразования и 1440 повозрастных групп родственников первой степени род-

ства. Использование же упрощенного метода предполагает определение только 80 суммарных коэффициентов заболеваемости для каждого злокачественного новообразования.

Очевидно, что применение точного аналитического метода оправдано только в том случае, если известны точные значения повозрастных коэффициентов заболеваемости для каждого года, включенного в анализируемый временной период, и теряет смысл, если для значительной части временного периода приходится задавать некоторые приближенные значения повозрастных коэффициентов заболеваемости, как, например, в исследовании [8]. В расчетах авторов этой работы для периода 1975–2006 г. были использованы значения повозрастных коэффициентов заболеваемости, представленных в 9 канцер-регистрах США [25, 26]. Для периода времени, который предшествовал 1975 г., в работе [8] были взяты повозрастные коэффициенты заболеваемости, установленные для 1975 г. Такая модель расчета могла бы дать точные значения показателя ожидаемых злокачественных новообразований только в том случае, если бы в период, предшествующий 1975 г., значения повозрастных коэффициентов заболеваемости были постоянными.

Как следует из изложенного выше, применение как точного, так и упрощенного аналитического метода расчета дает только приближенные значения показателя заболеваемости родственников первой степени родства. В связи с этим применение точного аналитического метода для расчета ожидаемой заболеваемости является неоправданным, так как этот метод требует по крайней мере на порядок больших затрат и наличия специальной компьютерной программы.

Отмеченные выше обстоятельства и обусловили применение в настоящей работе упрощенного метода расчета показателей ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пациентов РНПЦ им. Н. Н. Александрова с глиальными опухолями головного мозга.

Сравнение данных исследования [8] с величинами, рассчитанными на основе упрощенного аналитического метода, позволило определить приближенное значение поправочного коэффициента C в формуле (1), равного 1,1. Это значение было принято в настоящей работе для оценки показателей ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга, представленных в табл. 2.

Таблица 2. **Оценка стандартизованной заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пробандов с установленным диагнозом глиальных опухолей головного мозга (C = 1,1)**

Table 2. **Evaluation of standardized cancer incidence in first-degree relatives with the established diagnosis of glial brain tumors (C = 1,1)**

МКБ-10	Локализация и тип новообразования	Установлено случаев	Ожидалось случаев	СПЗ	95 % ДИ СПЗ
C00	Губа	1	1,343	0,745	0,019–4,149
C01.9	Язык	1	–	–	–
C05.8	Рак нёба	1	–	–	–
C18	Слепая кишка	1	–	–	–
C16	Желудок	8	16,661	0,480	0,207–0,946
C18.7	Сигмовидная кишка	1	–	–	–
C20.9	Прямая кишка	7	5,556	1,260	0,507–2,596
C22	Печень	1	1,469	0,681	0,017–3,792
C25	Поджелудочная железа	3	2,745	1,093	0,225–3,194
C30	Саркома носа	1	–	–	–
C32	Гортань	2	2,053	0,972	0,118–3,519
C33, C34	Легкое	4	14,131	0,283	0,077–0,725
C43	Меланома	1	1,576	0,634	0,016–3,536
C44	ОГШ (рак шеи)	1	–	–	–
C50	Молочная железа	4	9,418	0,425	0,116–1,088
C53	Шейка матки	2	3,63	0,561	0,067–1,990
C54	Тело матки	4	3,69	1,084	0,295–2,776

Окончание табл. 2

МКБ-10	Локализация и тип новообразования	Установлено случаев	Ожидалось случаев	СПЗ	95 % ДИ СПЗ
C56	Яичники	1	2,904	0,344	0,009–1,919
C61	Простата	3	5,403	0,555	0,115–1,623
C64	Почка	2	4,088	0,489	0,059–1,768
C67	Мочевой пузырь	2	2,291	0,688	0,076–2,258
C70–C72	Головной мозг	5	1,476	3,388	1,100–7,919
C72	ЦНС	1	0,075	13,333	0,333–74,307
C73	Шитовидная железа	3	2,510	1,195	0,247–3,493
C78.6	Канцероматоз	1	–	–	–
C85.0	Лимфосаркома	1	–	–	–
C90	Миелома	1	–	–	–

В табл. 2 представлена информация о всех злокачественных новообразованиях, установленных в группе родственников первой степени родства по состоянию на 31 декабря 2015 г. Для большинства из этих злокачественных новообразований рассчитаны случаи ожидаемой заболеваемости, СПЗ и 95 %-ный ДИ стандартизованной заболеваемости.

Расчеты показателей ожидаемой заболеваемости по ряду локализаций, включая рак языка, рак нёба, опухоли головы и шеи и некоторые другие, в настоящей работе не были осуществлены в связи с отсутствием опубликованных данных по коэффициентам заболеваемости.

Как показывают данные табл. 2, СПЗ у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга при раке прямой кишки, раке поджелудочной железы, раке тела матки, злокачественных новообразованиях головного мозга, позвоночника, а также при раке щитовидной железы превышает 1, что указывает на повышенные значения показателя заболеваемости по этим локализациям. При этом статистическая достоверность отмечается только в случае злокачественных новообразований головного мозга, что указывает на повышенный риск заболеваемости по этой локализации у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга.

Согласно данным, приведенным в табл. 2, величина СПЗ родственников первой степени родства пробандов со злокачественными опухолями головного мозга составляет 3,39 (95 %-ный ДИ от 1,10 до 7,91), что несколько превышает значение СПЗ, установленное другими исследователями. Так, по результатам исследования [8] значение СПЗ злокачественными новообразованиями головного мозга у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга составляет 2,14 (95 %-ный ДИ от 1,57 до 2,86). Авторы исследования [10], выполненного для объединенной группы родственников первой степени родства пробандов со злокачественными новообразованиями головного мозга, состоящей из двух американских групп и одной шведской группы, определили значение СПЗ злокачественными новообразованиями головного мозга, равное 1,77 (95 %-ный ДИ от 1,56 до 2,00).

Обсуждаемое расхождение в значениях СПЗ несущественно. На это указывает перекрытие ДИ, определенных в настоящей работе и в исследованиях [8] и [10].

Данные табл. 2 позволяют рассчитать значение генетической компоненты глиальных опухолей головного мозга у родственников первой степени родства пробандов с таким же диагнозом. Эта величина определяется как отношение разницы между числом зарегистрированных и ожидаемых злокачественных новообразований к числу зарегистрированных случаев.

Расчеты на основании данных, представленных в табл. 2, дают значение генетической компоненты глиальных опухолей головного мозга у родственников первой степени родства, равное 70,5 % (95 %-ный ДИ от 9,0 до 87,4). Это означает, что примерно в 70 % случаев глиальные опухоли головного мозга у родственников первой степени родства пробандов с глиомами головного мозга имеют генетическую природу. Указанное обстоятельство свидетельствует о том, что родственников первой степени родства пациентов, страдающих глиомами головного мозга, можно отнести к группе риска развития злокачественного новообразования, и это

должно учитываться при планировании мероприятий по разработке адекватных методов их лечения.

Самое высокое значение СПЗ в настоящем исследовании получено для злокачественных новообразований центральной нервной системы. Оно составило 13,33 (95 %-ный ДИ от 0,33 до 74,31). Число ожидаемых случаев злокачественных новообразований по этой локализации было определено следующим образом.

По данным работы [27], среднее значение заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга и центральной нервной системы (С70–С72 по МКБ-10) населения Беларуси в 1990–1994 гг. составило 4,2 случая на 100 000 человек. Это значение заболеваемости включало 4 случая злокачественных новообразований головного мозга и 0,2 случая злокачественных новообразований центральной нервной системы. В 2010–2014 г. средний показатель заболеваемости по локализациям С70–С72, согласно [27], составил 6,1 случая на 100 000 человек: 5,8 случая злокачественных новообразований головного мозга и 0,3 случая злокачественных новообразований центральной нервной системы на 100 000 человек. Расчет по этим показателям дает для периода 1990–2014 гг. средний вклад заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга и центральной нервной системы в суммарную заболеваемость этими злокачественными новообразованиями, равный 0,9516 и 0,0484 соответственно. Эти величины умножают на суммарную скорректированную заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и центральной нервной системы, рассчитанную с помощью упрощенного аналитического метода. Такой метод расчета показателей ожидаемой заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга и центральной нервной системы в настоящей работе был принят вследствие того, что в справочных изданиях [21–24] приведены данные по объединенной заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга и центральной нервной системы.

Данные табл. 2 указывают еще на одну интересную особенность заболеваемости родственников первой степени родства по некоторым локализациям злокачественных новообразований. Как следует из этой таблицы, показатели наблюдаемой заболеваемости раком желудка, легких, молочной железы, а также раком некоторых других локализаций у родственников первой степени родства существенно ниже, чем показатели ожидаемой заболеваемости, рассчитанные с использованием упрощенного аналитического метода.

Похожие результаты получены специалистами США, Швеции и других стран при исследовании практически всех злокачественных новообразований. Так, например, по данным исследования [8], в группе проживавших в районе г. Сан-Франциско родственников первой степени родства пробандов со злокачественными новообразованиями головного мозга число наблюдаемых случаев злокачественных новообразований легких составило 109 при ожидаемом числе 145,41. По результатам обследования [10] группы родственников первой степени родства штата Техас, включавшей 6125 человек, число случаев злокачественных новообразований легких составило 98 случаев (прогнозировалось 135,86), а число наблюдаемых случаев рака предстательной железы – 62 (прогнозировалось 96,19). Согласно данным шведских специалистов [10], в группе родственников первой степени родства, насчитывающей 38 002 человека, наблюдаемая заболеваемость раком молочной железы составила 319 случаев, а ожидаемая – 352,54.

Возможными причинами таких расхождений являются погрешности в расчете показателей ожидаемой заболеваемости, неточности в классификации злокачественных новообразований и утеря части данных вследствие несовершенства метода опроса родственников.

Другой особенностью результатов настоящей работы является отсутствие у родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга повышенного значения показателя заболеваемости меланомой, т. е. эффекта, который считается установленным исследователями США и других стран [8, 10, 28].

Возможны различные причины отсутствия повышенных показателей заболеваемости меланомой у родственников первой степени родства пациентов, получавших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова с диагнозом злокачественных глиаль-

Таблица 3. **Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга родственников первой степени родства пробандов с глиальными опухолями головного мозга**

Table 3. **Brain cancer incidence in first-degree relatives with glial brain tumors**

Пол	Число родственников	Установлено случаев рака	Ожидаемые случаи рака	СПЗ	95 % ДИ СПЗ
Мужской	502	3	0,803	3,738	0,771–10,927
Женский	510	2	0,668	2,994	0,362–10,817
Всего	1012	5	1,471	–	–
Объединенная группа родственников	1012	5	1,476	3,388	1,100–7,919

ных опухолей головного мозга: утеря части данных о случаях заболевания меланомой в связи с проблемами анкетирования, а также ошибки в диагнозе этого заболевания. Наличие указанных различий требует проведения дополнительных исследований с бóльшим числом пробандов с глиальными опухолями головного мозга и, следовательно, с бóльшим числом родственников первой степени родства.

На важность увеличения числа пробандов указывают данные табл. 3, в которой приведены результаты анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга у родственников первой степени родства белорусских пробандов с глиальными опухолями головного мозга. Эта таблица содержит данные, рассчитанные отдельно для родственников мужского и женского пола. Для сравнения в таблице приведены также результаты анализа заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга и для объединенной группы родственников.

Как видно из табл. 3, при распределении общей группы родственников первой степени родства по полу статистическая достоверность теряется.

Результаты для ожидаемой заболеваемости, рассчитанные с использованием упрощенного аналитического метода с использованием поправочного коэффициента C, равного 1, представлены в табл. 4. Такой метод расчета дает заниженные значения показателя ожидаемых злокачественных новообразований у родственников первой степени родства, повышая при этом СПЗ и статистическую достоверность.

Сравнение данных, приведенных в табл. 4, с данными, представленными в табл. 2, показывает, что использование заниженных значений показателя ожидаемых злокачественных новообразований (табл. 4) не приводит к выводам, противоречащим выводам, сделанным на основании

Таблица 4. **Оценка стандартизованной заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников первой степени родства пробандов с установленным диагнозом глиальных опухолей головного мозга (C = 1)**

Table 4. **Evaluation of standardized cancer incidence in first-degree relatives (October 9, 2017) with the established diagnosis of glial brain tumors (C = 1)**

МКБ-10	Локализация и тип новообразования	Установлено случаев	Ожидалось случаев	СПЗ	95 % ДИ СПЗ
C00	Губа	1	1,221	0,819	0,020–4,564
C01.9	Язык	1	–	–	–
C05.8	Рак нёба	1	–	–	–
C18	Слепая кишка	1	–	–	–
C16	Желудок	8	15,146	0,528	0,228–1,041
C18.7	Сигмовидная кишка	1	–	–	–
C20.9	Прямая кишка	7	5,051	1,386	0,557–2,856
C22	Печень	1	1,336	0,749	0,019–4,171
C25	Поджелудочная железа	3	2,496	1,202	0,248–3,513
C30	Саркома носа	1	–	–	–
C32	Гортань	2	1,886	1,072	0,130–3,872
C33, C34	Легкое	4	12,846	0,311	0,085–0,797
C43	Меланома	1	1,433	0,698	0,017–3,888
C44	ОГШ (рак шеи)	1	–	–	–

Окончание табл. 4

МКБ-10	Локализация и тип новообразования	Установлено случаев	Ожидалось случаев	СПЗ	95 % ДИ СПЗ
C50	Молочная железа	4	8,562	0,467	0,127–1,196
C53	Шейка матки	2	3,300	0,606	0,073–2,189
C54	Тело матки	4	3,354	1,193	0,325–3,054
C56	Яичники	1	2,640	0,379	0,009–2,111
C61	Простата	3	4,912	0,611	0,126–1,785
C64	Почка	2	3,716	0,538	0,065–1,944
C67	Мочевой пузырь	2	2,909	0,688	0,083–2,484
C70–C72	Головной мозг	5	1,3420	3,726	1,209–8,694
C72	ЦНС	1	0,068	14,706	0,368–81,941
C73	Шитовидная железа	3	2,282	1,316	0,271–3,842
C78.6	Канцероматоз	1	–	–	–
C85.0	Лимфосаркома	1	–	–	–
C90	Миелома	1	–	–	–

табл. 2 о том, что статистически достоверный повышенный риск у родственников первой степени родства пациентов, получавших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, установлен только в отношении злокачественных новообразований головного мозга.

Хорошая согласованность данных в значениях риска (стандартизованная заболеваемость), установленных в настоящей работе и в работах специалистов США, Швеции и других стран, свидетельствует о повышенном риске развития злокачественных новообразований головного мозга у родственников первой степени родства белорусских пробандов с глиальными опухолями головного мозга.

Выводы

1. Разработан упрощенный аналитический метод расчета стандартизованной заболеваемости злокачественными новообразованиями родственников пробандов с установленным диагнозом злокачественного новообразования, основанный на использовании суммарных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями.

2. Выполнен анализ стандартизованной заболеваемости злокачественными новообразованиями (18 локализаций) в группе из 1012 родственников первой степени родства пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга, получавших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

3. Установлено статистически достоверное повышение риска развития глиальных опухолей головного мозга у родственников первой степени родства пробандов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга.

4. Определено значение генетической компоненты глиальных опухолей головного мозга у родственников первой степени родства пробандов с установленным диагнозом злокачественных глиальных опухолей головного мозга, составившее 70,5 % (95 %-ный ДИ от 9,0 до 87,4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls / M. Wrensch [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1997. – Vol. 145, N 7. – P. 581–593. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009154

2. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands / D. E. Goldgar [et al.] // JNCI: J. Nat. Cancer Inst. – 1994. – Vol. 86, N 21. – P. 1600–1608. https://doi.org/10.1093/jnci/86.21.1600

3. Malmer, B. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study / B. Malmer, H. Gromberg, A. T. Bergenheim // Intern. J. Cancer. – 1999. – Vol. 81, N 3. – P. 366–370. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990505)81:3<366::aid-ijc9>3.0.co;2-0

4. Hemminki, K. Parental cancer as a risk factor for brain tumors (Sweden) / K. Hemminki, X. Li, V. P. Collins // Cancer Causes Control. – 2001. – Vol. 12, N 3. – P. 195–199. https://doi.org/10.1023/a:1011275704954

5. Risk of cancer among relatives of patients with glioma / B. P. O'Neill [et al.] // Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev. – 2002. – Vol. 11, N 9. – P. 921–924.

6. Malmer, B. Familial brain tumours – genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain-tumour patients / B. Malmer, R. Henriksson, H. Grönberg // Intern. J. Cancer. – 2003. – Vol. 106, N 2. – P. 260–263. https://doi.org/10.1002/ijc.11213

7. Cancer in first-degree relatives and risk of glioma in adults / D. A. Hill [et al.] // Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev. – 2003. – Vol. 12, N 12. – P. 1443–1448.

8. Aggregation of cancer in first-degree relatives of patients with glioma / M. Scheurer [et al.] // Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16, N 11. – P. 2491–2495. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0576

9. Blumenthal, D. T. Familiality in brain tumors / D. T. Blumenthal, L. A. Cannon-Albright // Neurology. – 2008. – Vol. 71, N 13. – P. 1015–1020. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000326597.60605.27

10. Familial aggregation of glioma: a pooled analysis / M. Scheurer [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2010. – Vol. 172, N 10. – P. 1099–1107. https://doi.org/10.1093/aje/kwq261

11. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск : Зорны верасень, 2006. – 206 с.

12. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси (1994–2003) / С. М. Поляков, К. В. Мощик, Л. Ф. Левин. – Минск : Белорус. центр мед. технологий, информатики, упр. и экономики здравоохранения, 2004. – 203 с.

13. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси (1995–2004) / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко. – Минск : Белорус. центр мед. технологий, информатики, упр. и экономики здравоохранения, 2005. – 179 с.

14. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси (1996–2005) / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко. – Минск : Белорус. центр мед. технологий, информатики, упр. и экономики здравоохранения, 2006. – 194 с.

15. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси (1997–2006) / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко. – Минск : Белорус. центр мед. технологий, информатики, упр. и экономики здравоохранения, 2007. – 197 с.

16. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси (1998–2007) / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко. – Минск : Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, упр. и экономики здравоохранения, 2008. – 197 с.

17. Злокачественные новообразования в Беларуси (1999–2008) / С. М. Поляков [и др.] ; под ред. Малаховой, И. В. Залуцкого. – Минск : Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, упр. и экономики здравоохранения, 2009. – 205 с.

18. Злокачественные новообразования в Беларуси (2000–2009) / С. М. Поляков [и др.] ; под ред. М. М. Сачек, А. И. Ларионова. – Минск : Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, упр. и экономики здравоохранения, 2010. – 205 с.

19. Злокачественные новообразования в Беларуси (2001–2010) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко, М. М. Сачек. – Минск : Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, упр. и экономики здравоохранения, 2011. – 221 с.

20. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002–2011) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2012. – 333 с.

21. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003–2012) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2013. – 373 с.

22. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2014. – 382 с.

23. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2014) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2015. – 204 с.

24. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2006–2015) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2016. – 279 с.

25. Cancer incidence in five continents / ed. : P. M. Parkin [et al.]. – Lion : Intern. Agency for Res. on Cancer, 1992. – Vol. 6. – 1064 p.

26. Cancer incidence in five continents / ed. : P. M. Parkin [et al.]. – Lion : Intern. Agency for Res. on Cancer, 1997. – Vol. 7. – 1274 p.

27. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990–2014 годы / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2016. – 415 с.

28. GLIOGENE – an International consortium to understand familial glioma / B. Malmer [et al.] // Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16, N 9. – P. 1730–1734. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0081

References

1. Wrench M., Lee M., Miike R., Newman B., Bargar G., Davis R., Wiencke J., Neuhaus J. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *American Journal of Epidemiology*, 1997, vol. 145, no. 7, pp. 581–593. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009154

2. Goldgar D. E., Easton D. F., Cannon-Albright L. A., Skolnik M. H. Sysemic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1994, vol. 86, no. 21, pp. 1600–1608. https://doi.org/10.1093/jnci/86.21.1600

3. Malmer B., Gronberg H., Bernheim A. T. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study. *International Journal of Cancer*, 1999, vol. 81, no. 3, pp. 366–370. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990505)81:3<366::aid-ijc9>3.0.co;2-0

4. Hemminki K., Li X., Collins V. P. Parental cancer as a risk factor for brain tumors. *Cancer Causes Control*, 2001, vol. 12, no. 3, pp. 195–199. https://doi.org/10.1023/a:1011275704954

5. O'Neill B. P., Blondal H., Yang P. Olafsdottir G. H., Sigvaldason H., Jenkins R. B., Kimmel D. W., Scheithauer B. W., Rocca W. A., Bjornsson J., Tulinius H. Risk of cancer among relatives of patients with glioma. *Cancer Epidemiology, Markers and Prevention*, 2002, vol. 11, no. 9, pp. 921–924.

6. Malmer B., Henriksson R., Grönberg H. Familial brain tumors – genetics or environment? A national cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain-tumor patients. *International Journal of Cancer*, 2003, vol. 106, no. 2, pp. 260–263. https://doi.org/10.1002/ijc.11213

7. Hill D. A., Inskip P. D., Shapiro W. R., Selker R. G., Fine H. A., Black P. M., Linet M. S. Cancer in first-degree relatives and risk of glioma in adults. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2003, vol. 12, no. 12, pp. 1443–1448.

8. Scheurer M., Etzel C. J., Liu, El-Zein M. R., Airewele G. E., Malmer B., Aldape K. D., Weinberg J. S., Yung W. K. A., Bondy M. L. Aggregation of cancer in first-degree-relatives with glioma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2003, vol. 16, no. 11, pp. 2491–2495. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0576

9. Blumenthal D. T., Cannon-Albright L. A. Familiality in brain tumors. *Neurology*, 2008, vol. 71, no. 13, pp. 1015–1020. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000326597.60605.27

10. Schreuer M., Etzel C. J., Liu M., Barnholtz-Sloan J., Wiklund F., Tavelin B., Wrensch M. R., Melin B. S., Bondy M. L. Familial aggregation of glioma: a pooled analysis. *American Journal of Epidemiology*, 2010, vol. 172, no. 10, pp. 1099–1107. https://doi.org/10.1093/aje/kwq261

11. Zalutskii I. V., Averkin Yu. I., Artemova N. F., Mashevskii A. A. *Epidemiology of malignant neoplasms in Belarus.* Minsk, Zorny verasen' Publ., 2006. 206 p. (in Russian).

12. Polyakov S. M., Moshchik K. V., Levin L. F. *Malignant neoplasms in Belarus (1994–2003).* Minsk, Belarusian Center for Medical Technologies, Informatics, Management and Economics of Health Care, 2004. 203 p. (in Russian).

13. Polyakov S. M., Levin L. F., Shebeko N. G. *Malignant neoplasms in Belarus (1995–2004).* Minsk, Belarusian Center for Medical Technologies, Informatics, Management and Economics of Health Care, 2005. 179 p. (in Russian).

14. Polyakov S. M., Levin L. F., Shebeko N. G. *Malignant neoplasms in Belarus (1996–2005).* Minsk, Belarusian Center for Medical Technologies, Informatics, Management and Economics of Health Care, 2006. 194 p. (in Russian).

15. Polyakov S. M., Levin L. F., Shebeko N. G. *Malignant neoplasms in Belarus (1997–2006).* Minsk, Belarusian Center for Medical Technologies, Informatics, Management and Economics of Health Care, 2007. 197 p. (in Russian).

16. Polyakov S. M., Levin L. F., Shebeko N. G. *Malignant neoplasms in Belarus (1998–2007).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, 2008. 197 p. (in Russian).

17. Polyakov S. M., Levin L. F., Shebeko N. G., Shcherbina O. F. *Malignant neoplasms in Belarus (1999–2008).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, 2009. 205 p. (in Russian).

18. Polyakov S. M., Levin L. F., Shebeko N. G., Shcherbina O. F. *Malignant neoplasms in Belarus (2000–2009).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, 2010. 205 p. (in Russian).

19. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Yakimovich G. V., Polyakov S. M., Levin L. F., Shebeko N. G., Shcherbina O. F. *Malignant neoplasms in Belarus (2001–2010).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, 2011. 221 p. (in Russian).

20. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. *Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2002–2011).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2012. 333 p. (in Russian).

21. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. *Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2003–2012).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2013. 373 p. (in Russian).

22. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. *Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2004–2013).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2014. 382 p. (in Russian).

23. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. *Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2005–2014).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2015. 204 p. (in Russian).

24. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. *Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2006–2015).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2016. 279 p. (in Russian).

25. *Cancer incidence in five continents. Vol. 6.* Lion, International Agency for Research on Cancer, 1992. 1064 p.

26. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. 7.* Lion, International Agency for Research on Cancer, 1997. 1274 p.

27. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Evmenenko A. A., Levin L. F. *25 years contrary cancer. The successes and challenges of Belarus, 1990–2014*. Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2016. 415 p. (in Russian).

28. Malmer B., Adatto P., Armstrong G. Barnholtz-Sloan J., Bernstein J. L., Claus E., Davis F., Houlston R., Il'yasova D., Jenkins R., Johansen Ch., Lai R., Lau Ch., McCarthy B., Nielsen H., Olson S. H., Sadetzki S., Shete S., Wiklund F., Wrensch M., Yang P., Bondy M. GLIOGENE – an International consortium to understand familial glioma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2007, vol. 16, no. 9, pp. 1730–1734. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0081

Информация об авторах

Антоненкова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, доцент, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: n.antonenkova@omr.med.by

Малько Михаил Владимирович – канд. физ.-мат. наук, вед. науч. сотрудник. Институт энергетики НАН Беларуси (ул. Академическая, 15, корп. 2, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mikhailvm@bas-net.by

Пашкевич Анастасия Михайловна – аспирант. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: staska0989@mail.ru

Information about the authors

Natalia N. Antonenkova – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Deputy Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: n.antonenkova@omr.med.by

Mikhail V. Malko – Ph. D. (Phys. and Math.), Leading researcher. Institute of Power Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (15/2, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mikhailvm@bas-net.by

Anastasia M. Pashkevich – Postgraduate student. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: staska0989@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ
REVIEWS

УДК 611.37.018.1:612.014.2]:616.37-002
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-455-464

Поступила в редакцию 19.02.2018
Received 19.02.2018

Л. А. Можейко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

РОЛЬ ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК В МОРФОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Аннотация. В настоящем обзоре представлен анализ литературных сведений о роли панкреатических звездчатых клеток (ПЗК) в патогенезе фиброза, являющегося основным гистологическим признаком хронического алкогольного панкреатита. Показано, что этанол и токсичные продукты его обмена могут воздействовать на ПЗК прямым и непрямым путем, способствуя их трансформации из покоящегося в активное состояние. В процессе развития патологического процесса ПЗК взаимодействуют с паренхиматозными и иммунными клетками поджелудочной железы посредством цитокинов и ростовых факторов. В активированных ПЗК увеличиваются пролиферативная и миграционная активность, а также синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Постоянная активация ПЗК в течение заболевания способствует поддержанию воспаления, накоплению избыточных количеств белков ЭЦМ и развитию панкреатического фиброза.

Ключевые слова: хронический панкреатит, звездчатые панкреатические клетки, панкреатический фиброз

Для цитирования: Можейко, Л. А. Роль звездчатых клеток в морфогенезе хронического панкреатита / Л. А. Можейко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 455–464. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-455-464

L. A. Mozhejko

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

ROLE OF STELLATE CELLS IN THE MORPHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS

Abstract. This review presents an analysis of the literature on the role of pancreatic stellate cells (PSCs) in the pathogenesis of fibrosis, a predominant histological feature of chronic alcoholic pancreatitis. It is shown that ethanol and toxic products of its metabolism can affect PSCs directly and indirectly, facilitating their transformation from a quiescent to an activated state. During the pathological process, PSCs interact with parenchymal and immune cells of the pancreas through cytokines and growth factors. In activated PSCs, the proliferative and migratory activity, as well as the synthesis of extracellular matrix (ECM) proteins increases. A continuous activation of PSCs during the disease promotes the maintenance of inflammation, the deposition of excessive amounts of ECM proteins and the development of pancreatic fibrosis.

Keywords: chronic pancreatitis, stellate pancreatic cells, pancreatic fibrosis

For citation: Mozhejko L. A. Role of stellate cells in the morphogenesis of chronic pancreatitis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 455–464 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-455-464

Рост заболеваний поджелудочной железы и прежде всего острого и хронического панкреатита обусловлен как внешними (социальными, экономическими), так и внутренними (биологическими, медицинскими) причинами. Последние 30 лет в мире отмечается двукратное увеличение числа больных острым и хроническим панкреатитом, а первичная инвалидизация таких пациентов достигает 15 %. В связи с этим продолжаются интенсивные исследования по разработке средств и методов их лечения.

© Можейко Л. А., 2018

В настоящее время все большее внимание уделяется роли панкреатических звездчатых клеток (ПЗК) в патогенезе панкреатитов [1–3]. Главной особенностью ПЗК является их способность под влиянием различных факторов, сопровождающих панкреатиты, переходить из покоящегося в активное состояние, значительно изменяя свое строение и функции [4, 5]. При этом решающее значение имеет продукция активированными звездчатыми клетками избытка фибриллярных белков соединительнотканной стромы и их депонирование, ведущее к фиброзным изменениям органа и прогрессированию заболевания.

Цель настоящего обзора – проанализировать современные литературные сведения об участии панкреатических звездчатых клеток в развитии гистопатологических изменений поджелудочной железы при хроническом панкреатите.

Как известно, злоупотребление алкоголем является одной из основных причин хронического панкреатита [6, 7]. Алкогольный хронический панкреатит обычно инициируется рецидивирующим тяжелым острым панкреатитом и рассматривается как единый воспалительно-дегенеративный процесс [1, 3]. Его характерная гистопатологическая особенность – развитие панкреатического фиброза. Патогенетические механизмы панкреатического фиброза до конца не выявлены. Большое значение в этом процессе придается усилению фиброгенетических функций активированных панкреатических клеток. В здоровой поджелудочной железе звездчатые клетки находятся в состоянии покоя [4, 5, 8]. Они локализуются в периацинарном пространстве, охватывая длинными цитоплазматическими отростками основания ацинарных клеток, реже – сосуды и выводные протоки. Среди других клеточных элементов органа ПЗК составляют 4–7 %. Кроме характерной формы эти клетки отличаются наличием в цитоплазме липидных капель, содержащих витамин А, экспрессией глиального фибриллярного кислого белка и десмина, что позволяет идентифицировать их с помощью гистохимических и иммуногистохимических методов с применением флуоресцентной и электронной микроскопии [9–11]. ПЗК в покое обладают ограниченной способностью к пролиферации и миграции. В физиологических условиях они секретируют белки экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) – коллаген, ламинин и др., а также разрушающие их ферменты – матриксные металлопротеиназы 1, 2, 9, 13 (ММП 1, 2, 9, 13) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2 (TIMP 1, 2) [11]. Сохранение баланса между компонентами ЭЦМ позволяет поддерживать нормальную структуру органа. Строение и функции ПЗК значительно изменяются под влиянием активирующих факторов [12].

К настоящему времени накоплено достаточное количество экспериментальных и клинических доказательств, свидетельствующих об участии в активации ПЗК и развитии панкреатита алкоголя и его метаболитов. Предполагается, что активация последних может осуществляться двумя путями: непрямым и прямым.

При непрямом пути на ранних стадиях развития болезни этанол и токсичные продукты его обмена (ацетальдегид и др.) воздействуют на ацинарные клетки, вызывая окислительный стресс, который создает избыточное количество свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [13]. В результате защита клеток истощается и происходит их повреждение. За некрозом ткани и аутопереваривaнием следует воспаление. ПЗК на этой стадии находятся в тесной связи с другими клетками, инфильтрирующими участки поджелудочной железы вокруг некроза. Наиболее вероятно, что на ранней стадии повреждения ПЗК активируются паракринным способом цитокинами и активными формами кислорода (ROS), продуцируемыми поврежденными ацинарными клетками и/или клетками воспаления.

Второй путь – это прямое воздействие этилового спирта на ПЗК, которые посредством содержащейся в них алкогольной дегидрогеназы превращают его в ацетальдегид и генерируют окислительный стресс, способствуя, таким образом, активации процессов ПОЛ и собственной активации липидов [14].

С помощью иммуногистохимических методов продукты ПОЛ, в частности 4-HNE (4-hydroxynonenal), после воздействия алкоголя были обнаружены в ПЗК [15]. Кроме того, в этанол-стимулируемых ПЗК выявлено увеличение активности аденин динуклеотид фосфатной окислительной системы (NADPH) и усиление экспрессии соединительнотканного фактора роста (CTGF), который связан с продукцией ацетальдегида и окислительным стрессом, что подтверждает предположение

об участии ROS, генерируемых ПЗК, в их собственной активации [16]. Этанол угнетает также апоптоз ПЗК, способствуя их выживанию. Более того, он усиливает угнетающий эффект липополисахарида на апоптоз ПЗК. Действуя синергично, эти два фактора могут содействовать развитию панкреатического фиброза [17].

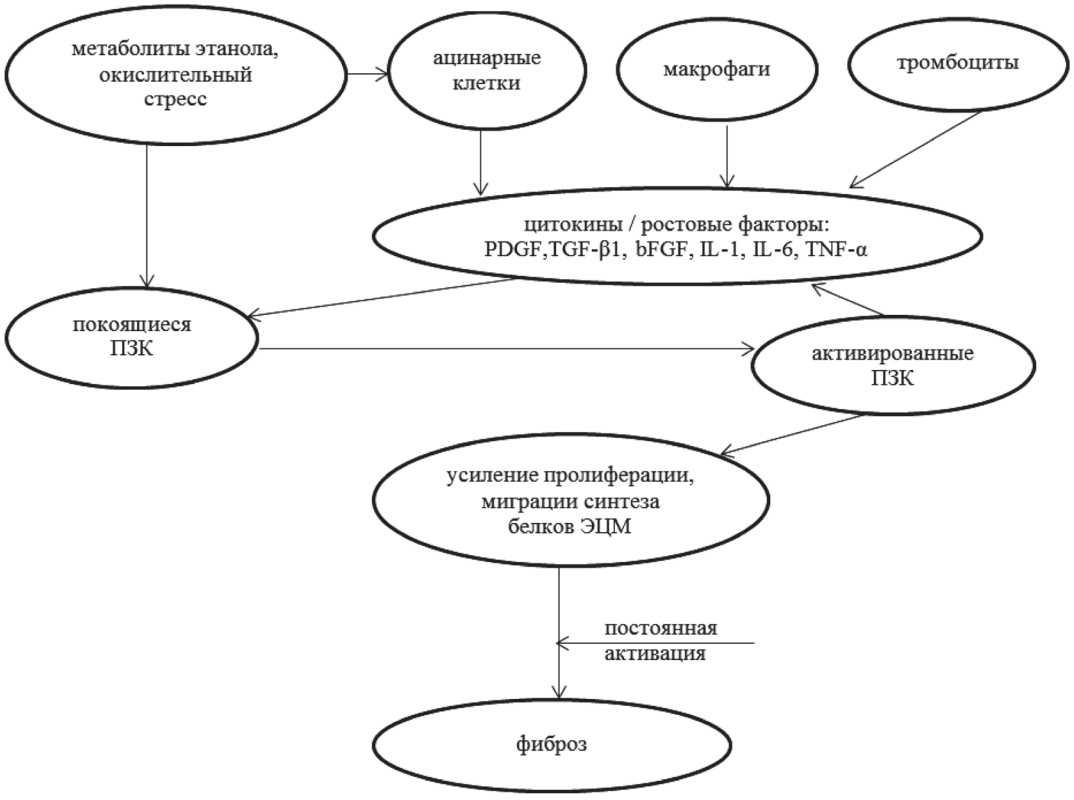
Патофизиологические процессы, происходящие в поджелудочной железе при алкогольном панкреатите, изучали *in vivo* на экспериментальных моделях хронического панкреатита у разных животных (свинки, собаки, опоссумы, крысы и др.) [18, 19], а также у пациентов с хроническим панкреатитом, используя интраоперационные инцизионные панкреатобиоптаты, либо *ex vivo*, используя срезы секционного материала органа [3, 20]. Применение в этих исследованиях стандартных гистологических методов окрашивания соединительной ткани и коллагеновых волокон (по Ван Гизону, по Массону), а также иммуногистохимических методов с флуоресцентной и электронной микроскопией позволило оценить структурно-функциональное состояние ПЗК и их участие в развитии гистопатологических изменений поджелудочной железы.

Использование экспериментальных моделей и культуры тканей дало возможность проследить динамику изменений ПЗК в процессе развития хронического панкреатита [21, 22]. При этом знание спектральных и морфологических особенностей их структуры, а также применение нелинейного оптического микроскопирования (3D) позволило более точно количественно и качественно охарактеризовать как ПЗК, так и другие компоненты поджелудочной железы, включая клетки воспаления, кровеносные сосуды, ацинарные клетки, внеклеточный матрикс [21]. Установлено, что уже в первые дни после моделирования панкреатита отростки ПЗК укорачиваются, а клетки приобретают треугольную форму. Увеличиваются размеры ядра, эндоплазматической сети и самих клеток. Площадь, занятая ПЗК, увеличивается в 1,75 раза. На 7-е сутки эксперимента в интерстициальной ткани поджелудочной железы обнаруживается много лимфоцитов, макрофагов. Количество коллагеновых фибрилл небольшое, и они локализуются вокруг отдельных ацинусов. Спустя 7 сут визуализировать ПЗК одновременно с другими компонентами в очагах воспаления труднее, так как они теряют ретинол-содержащие липидные капли и перестают флуоресцировать. Потеря аутофлуоресценции, характерной для витамина А, может быть индикатором конверсии фенотипа ПЗК [21]. По мере прогрессирования хронического панкреатита ПЗК постепенно трансформируются в активированный миофибробластоподобный фенотип. Активированные ПЗК верифицируют иммуногистохимически по экспрессии гладкомышечного актина (α-SMA) и десмина [22]. К 30-м суткам экспериментального хронического панкреатита количество α-SMA-положительных клеток значительно увеличивается. Предполагается, что это происходит не только за счет усиления пролиферации, но и вследствие миграции клеток из костного мозга [23]. Одновременно наблюдаются деструкция ацинарных клеток и появление тубулярных комплексов, состоящих из протоково-подобных структур с большим просветом, окруженных однослойным кубическим или плоским эпителием. В панкреатической ткани обнаруживаются макрофаги больших размеров с клеточными включениями, которые, возможно, участвуют в фагоцитировании клеточных остатков, и другие и инфильтрирующие клетки. Количественный анализ показал, что в сроки до 1 мес. после индукции панкреатита плотность коллагеновых фибрилл значительно увеличивается. Постепенное накопление стромального фибриллярного коллагена, наблюдаемое после конверсии фенотипа ПЗК, предполагает участие активированных ПЗК в развитии интенсивного периацинарного фиброза. Выявляются также трубчатые структуры диаметром 6–9 мкм, которые представляют собой кровеносные сосуды с перицитами и эндотелиальными клетками. Плотность расположения этих структур возрастает по мере прогрессирования экспериментального хронического панкреатита и превышает таковую в нормальной ткани поджелудочной железы, что рассматривается как усиление ангиогенеза [24].

Показано, что активация ПЗК при приеме алкоголя опосредуется цитокинами и ростовыми факторами. Предложена математическая модель развития хронического панкреатита, основанная на динамическом взаимодействии между клетками воспаления, макрофагами и ПЗК через цитокины, содержание которых в крови и ткани поджелудочной железы во время панкреатической атаки резко увеличивается [25]. Установлено, что в условиях воспалительного процесса эндотелиальные клетки экспрессируют протеин хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1) – мессенджер РНК,

который триггирует постоянный приток моноцитов из крови. Последние дифференцируются в тканевые макрофаги. Активированные макрофаги и ацинарные клетки рассматриваются в качестве основных продуцентов провоспалительных цитокинов, которые играют ключевую роль в инициировании поражения органа и регулируют уровень воспалительной реакции. Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (TNA-α) и интерлейкины 1 и 6 (IL-1, IL-6) способны вызывать активацию ПЗК [26]. Кроме того, установлено повышение экспрессии профибротических цитокинов (или ростовых факторов), известных как активаторы ПЗК: трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) и регулирующих TGF генов – *SM22α*, *Суд b/STAP*, а также тромбоцитпроизводного фактора роста (PDGF) и его рецептора. Однажды активированные, ПЗК могут сами секретировать провоспалительные цитокины и ростовые факторы, включая PDGF, TGF-β, IL-6 и MCP-1 и др., содействуя активации клеток аутокринным способом [27, 28]. Более того, IL-4 и IL-13, секретируемые ПЗК, изменяют классически активированные макрофаги M1 в альтернативно активированные макрофаги M2, которые секретируют IL-10, TGF-β и PDGF [29]. Отмечается, что смесь цитокинов и хемокинов при воспалении поджелудочной железы очень динамична и тесно взаимодействует с другими растворимыми факторами, вызывая синергический или антагонистический эффект [27]. Например, активация ПЗК может усиливаться аутокринно и паракринно TGF-β, IL-6 и TNF-α. TNF-α один или вместе с другими митогенами звездчатых клеток, такими как PDGF, стимулирует пролиферацию и миграцию ПЗК как *in vitro* [27], так и *in vivo* [30, 31], в то время как TGF-β и IL-6 уменьшают их пролиферацию [32]. Совместное действие TGF-β, PDGF и TNF-α усиливает активацию ПЗК, индуцирует экспрессию α-SMA и белков ЭЦМ [27]. Среди многих медиаторов воспаления, освобождающихся при развитии панкреатита, в регуляции ПЗК наибольшая роль отводится TGF-β, TNF-α, PDGF и ангиотензину II как ключевым модуляторам активированного фенотипа этих клеток [27]. Схема участия ПЗК в фиброзе поджелудочной железы представлена на рисунке.

Особый интерес представляют результаты клинических исследований поджелудочной железы. В ряде работ у пациентов с диагностируемым хроническим алкогольным панкреатитом установлено



Участие ПЗК в фиброзе поджелудочной железы при хроническом алкогольном панкреатите

Participation of PSCs in the pancreas fibrosis in chronic alcoholic pancreatitis

наличие внутридолькового или вокругдолькового фиброза и повышение иммунореактивности миофибробластного маркера – α-SMA, а также коллагена I и III типа, что позволило авторам рассматривать фиброз как результат хронической стимуляции алкоголем ПЗК, играющих важную роль в фиброгенезе [30, 33, 34]. На основании прямых интраоперационных измерений и данных морфологического обследования материала поджелудочной железы, взятого после резекции ее головки у оперированных пациентов, страдающих хроническим панкреатитом, подтверждено, что количество активированных ПЗК прямо коррелирует с тяжестью фиброзных изменений органа [3]. Установлено, что в результате прогрессирующего фиброза происходит стенозирование протоков и сдавление проходящих в них кровеносных сосудов, что ведет к хронической гипоксии ткани поджелудочной железы и протоковой гипертензии, осложняющих течение заболевания. При патоморфологическом исследовании панкреатобиоптатов больных хроническим панкреатитом с помощью гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методов удалось при тяжелом панкреатическом фиброзе идентифицировать циркулярно-перидуктальный фиброз (вокруг крупных протоков железы), пластинчато-ламинарный фиброз (в широких фиброзных полях между крупными протоками и ацинарной тканью), лентовидный междольковый и септально-периацинарный внутридольковый фиброз, замещающий паренхиму органа. Развитию его, по заключению авторов, способствуют пролиферация и увеличение количества α-SMA^{+}, виментин$^{+}$, десмин$^{+}$ активированных ПЗК, синтезирующих избыток компонентов волокнисто-молекулярного матрикса (коллагена I, III типа и фибронектина), депонирующегося в железе [20].

Отмечается, что по ряду причин воспалительный процесс может продолжаться и после купирования основных клинических проявлений заболевания. Так, его могут поддерживать продукты ПОЛ, уровень которых в ткани поджелудочной железы остается повышенным. Этому способствует и то обстоятельство, что поджелудочная железа обладает наименьшей устойчивостью к окислительному стрессу по сравнению с другими органами, а физиологический резерв антиоксидантной защиты недостаточен для приостановки процессов ПОЛ [35]. Предполагается, что степень выраженности склеротических изменений в поджелудочной железе и возможность рецидива напрямую зависят от длительности протекания процессов ПОЛ и повышения концентрации цитокинов и ростовых факторов [1]. Поддержание фибротичного фенотипа может быть связано с уменьшением продукции матриксных металлопротеиназ или увеличением секреции их ингибиторов; активацией PAR-2 (протеазоактивированного рецептора-2), стимулирующего пролиферацию и синтез коллагена ПЗК; индукцией провоспалительных молекул – ЦОГ-2 (циклооксигеназа 2) [36, 37]. Воспаление, поддерживаемое с помощью паракринных триггеров (провоспалительных цитокинов и ростовых факторов) или же аутокринным путем, даже при прекращении действия панкреатит-провоцирующих факторов может способствовать постоянному активированию ПЗК и непрерывному прогрессированию фиброза [27. 28]. На рост выраженности фибротических изменений при хроническом панкреатите оказывают влияние также развивающаяся протоковая гипертензия, хроническая гипоксия, метаболические нарушения, генетические дефекты, бактериальная инфекция [3].

В связи с изложенным выше разрабатываются варианты консервативной терапии, которые позволят воздействовать на различные звенья патогенеза фиброза при хроническом панкреатите. Так, в экспериментах на животных использовали витамин А (ретинол и его метаболиты), что способствовало угнетению накопления фибриллярного коллагена, по крайней мере, на ранних стадиях хронического панкреатита; антиоксидантные препараты, оказывавшие антиоксидантную поддержку как в острый период, так и в период ремиссии; ингибиторы продукции провоспалительных цитокинов и факторы роста [35, 38, 39]. Дальнейшее изучение роли и терапевтического потенциала этих средств будет способствовать внедрению их в клиническую практику. Экспериментально установлено, что в случае стабилизации воспалительного процесса количество активированных ПЗК заметно уменьшается и панкреатический фиброз регрессирует. Рассматривается возможность апоптоза ПЗК, их трансформации в неактивный фенотип или старение с последующим уничтожением этих клеток лимфоцитами [40].

Считается, что выяснение феномена трансформации ПЗК может быть ключом к механизму управления процессами панкреатического фиброза. На решение этого вопроса направлены многие

современные исследования. Согласно последним данным, морфологические и функциональные изменения, наблюдаемые при активации ПЗК *in vitro*, имеют много общего с процессом эпителиально-мезенхимального превращения. Активация ПЗК *in vitro* сопровождается изменением экспрессии белков, регулирующих различные биологические процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, морфогенез, наблюдаемые и при эпителиально-мезенхимальной трансформации. В противоположность покоящимся ПЗК уровни экспрессии белков эпителиальных маркеров (E. cadherin и BMP7) в активированных ПЗК снижаются, а мезенхимальных маркеров (коллагена 1, фибронектина, N-cadherin, виментина, S100A4) и транскрипционных факторов (Snail и Slug) – повышаются [41].

Продолжается изучение молекулярных механизмов активации ПЗК. Установлено, что этанол, ацетальдегид и окислительный стресс способны активировать ПЗК с помощью наиболее важного сигнального пути – митоген-активированного белково-киназного, включающего все три семейства киназ (внеклеточную сигнально-регулируемую киназу, P38 киназу, c-jun аминотерминальную киназу), и ядерного транскрипционного фактора – активатора белка [42, 43]. Этанол и ацетальдегид активируют еще две сигнальные молекулы: фосфатидилинозитол 3 киназу и белковую киназу С [44]. Паракринный профиброгенетический эффект TGF-β1 на ПЗК осуществляется через внутриклеточные сигнальные медиаторы Smad 2 и Smad 3, а аутокринный эффект – через внеклеточный сигнальный киназный путь [45]. Требуются дополнительные исследования для установления сигнальных путей, модулирующих процесс трансдифференцировки ПЗК.

Таким образом, активированные звездчатые клетки можно рассматривать в качестве морфологической основы панкреатического фиброза, развивающегося в результате хронического алкогольного панкреатита. Активация ПЗК этанолом и токсичными продуктами его обмена происходит как прямым, так и непрямым путем. Она опосредуется цитокинами и ростовыми факторами (PDGF, TGF-β, TNF-α, IL-1, IL-6 и др.). В результате активации увеличиваются пролиферативная и миграционная активность ПЗК, а также синтез фибриллярных белков ЭЦМ. Постоянная активация ПЗК способствует накоплению избыточных количеств фибриллярных белков и развитию тяжелого панкреатического фиброза.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Ревтович, М. Ю. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы / М. Ю. Ревтович, С. И. Леонович // Мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 14–16.

2. Сіренко, О. Ю. Панкреатичні зірчасті клітини як морфологічна основа розвитку фіброзу підшлункової залози / О. Ю. Сіренко // Морфологія. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 5–12.

3. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита / А. В. Воробей [и др.] // Укр. журн. хирургии. – 2017. – № 2 (33). – С. 10–20.

4. Apte, M. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer / M. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 31, N 5. – P. 416–423. https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000196

5. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology / R. R. Bynigeri [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, N 3. – P. 382–405. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.382

6. Mössner, J. Epidemiology of chronic pancreatitis / J. Mössner // Standards in pancreatic surgery / eds. : H. G. Beger, M. Büchler, P. Malfertheiner. – Berlin, 1993. – P. 263–271.

7. Pezzilli, R. Pancreatic stellate cells and chronic alcoholic pancreatitis // JOP. J. Pancreas. – 2007. – Vol. 8, N 2. – P. 254–257.

8. Можейко, Л. А. Панкреатические звездчатые клетки: структура и функция. Ч. 1. Морфофункциональная характеристика панкреатических звездчатых клеток в физиологических условиях / Л. А. Можейко // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – № 1. – С. 21–25.

9. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M. G. Bachem [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, N 2. – P. 421–432. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70209-4

10. Apte, M. V. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells / M. V. Apte, J. S. Wilson // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 27, suppl. 2. – P. 69–74. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07000.x

11. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover / P. A. Phillips [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, N 2. – P. 275–282. https://doi.org/10.1136/gut.52.2.275

12. Ferdek, P. E. Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer / P. E. Ferdek, M. A. Jakubowska // Eur. J. Physiol. – 2017. – Vol. 469, N 9. – P. 1039–1050. https://doi.org/10.1007/s00424-017-1968-0

13. Wilson, J. S. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis / J. S. Wilson, M. V. Apte // Pancreas. – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 311–315. https://doi.org/10.1097/00006676-200311000-00007

14. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells / M. V. Apte [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118, N 4. – P. 780–794. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70148-x

15. Apte, M. V. Battle-scarred pancreas: role of alcohol and pancreatic stellate cells in pancreatic fibrosis / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 21, suppl. 3. – P. S97–S101. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04587.x

16. Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells / R. Hu [et al.] // Pancreatology. – 2007. – Vol. 7, N 4. – P. 332–340. https://doi.org/10.1159/000105499

17. Alcohol withdrawal promotes regression of pancreatic fibrosis via induction of Pancreatic Stellate Cell (PSC) apoptosis / A. Vonlaufen [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 136, N 5, suppl. 1. – P. A-589–A-590. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(09)62716-5

18. Reed, A. M. Animal models of chronic pancreatitis [Electronic resource] / A. M. Reed, F. S. Gorelick // Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. – Mode of access : https://www.pancreapedia.org/reviews/animal-models-of-chronic-pancreatitis. – Date of access : 20.09.2018.

19. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of acute and chronic pancreatitis. / X. Zhan [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2016. – Vol. 311, N 3. – P. G343–G355. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00372.2015

20. Туманский, В. А. Тяжелый фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: основные пато-морфологические составляющие, иммунофенотип фиброгенных клеток и коллагена / В. А. Туманский, И. С. Коваленко // Патологія. – 2013. – № 1 (27). – С. 27–30.

21. Hu, W. Simultane ous character ization of pancreatic stellate cells and other pancreatic components within three-dimensional tissue environment during chronic pancreatitis. / W. Hu, L. Fu // J. Biomed. Optics. – 2013. – Vol. 18, N 5. – P. 056002. https://doi.org/10.1117/1.jbo.18.5.056002

22. Pancreas – pathological practice and research / ed. K. Suda. – Tokyo : Karger, 2007. – 318 p.

23. Bone marrow-derived pancreatic stellate cells in rats / G. Sparmann [et al.] // Cell Res. – 2010. – Vol. 20, N 3. – P. 288–298. https://doi.org/10.1038/cr.2010.10

24. Angiogenesis, angiogenic growth factors, and cell adhesion molecules are upregulated in chronic pancreatic diseases: angiogenesis in chronic pancreatitis and in pancreatic cancer / R. Kuehn [et al.] // Pancreas. – 1999. – Vol. 18, N 1. – P. 96–103. https://doi.org/10.1097/00006676-199901000-00012

25. Mathematical model of chronic pancreatitis / W. Hao [et al.] // PNAS. – 2017. – Vol. 114, N 19. – P. 5011–5016. https://doi.org/10.1073/pnas.1620264114

26. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. B. Omary [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, N 1. – P. 50–59. https://doi.org/10.1172/jci30082

27. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis / P. Mews [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50, N 4. – P. 535–541. https://doi.org/10.1136/gut.50.4.535

28. Marra, F. Renaming cytokines: MCP-1, major chemokine in pancreatitis / F. Marra // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 12. – P. 1679–1681. https://doi.org/10.1136/gut.2005.068593

29. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis / J. Xue [et al.] // Nat. Commun. – 2015. – Vol. 6, N 1. – P. 7158–7165. https://doi.org/10.1038/ncomms8158

30. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis / P. S. Haber [et al.] // Am. J. Pathol. – 1999. – Vol. 155, N 4. – P. 1087–1095. https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65211-x

31. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma block activation of pancreatic stellate cells / A. Masamune [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 277, N 1. – P. 141–147. https://doi.org/10.1074/jbc.m107582200

32. Proteome variations in pancreatic stellate cells upon stimulation with proinflammatory factors / A. J. Marzoq [et al.] // J. Biol. Chem. – 2013. – Vol. 288, N 45. – P. 32517–32527. https://doi.org/10.1074/jbc.m113.488387

33. Activated perilobular, not periacinar, pancreatic stellate cells contribute to fibrogenesis in chronic alcoholic pancreatitis / K. Suda [et al.] // Pathol. Int. – 2007. – Vol. 57, N 1. – P. 21–25. https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02051.x

34. Pathophysiology of chronic pancreatitis / C. Brock [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, N 42. – P. 7231–7240. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7231

35. Study on free radicals and pancreatic fibrosis-pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor / N. Matsumura [et al.] // Pancreas. – 2001. – Vol. 22, N 1. – P. 53–57. https://doi.org/10.1097/00006676-200101000-00009

36. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to proinflammatory cytokines / H. Aoki [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2007. – Vol. 292, N 1. – P. C259–C268. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00030.2006

37. Shimizu, K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu // J. Gastroenterology. – 2008. – Vol. 43, N 11. – P. 823–832. https://doi.org/10.1007/s00535-008-2249-7

38. Ингибирование активированных панкреатических звездчатых клеток (витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического алкогольного панкреатита / М. Е. Ничитайло [и др.] // Морфологія. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 34–41.

39. Talukdar, R. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis / R. Talukdar, R. K. Tandon // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23, N 1. – P. 34–41. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x

40. Senescence determines the fate of activated rat pancreatic stellate cells / B. Fitzner [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2012. – Vol. 16, N 11. – P. 2620–2630. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01573.x

41. Activation of pancreatic stellate cells involves an EMT-like process / L. Tian [et al.] // Inter. J. Oncol. – 2016. – Vol. 48, N 2. – P. 783–792. https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3282

42. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions / G. Pearson [et al.] // Endocr. Rev. – 2001. – Vol. 22, N 2. – P. 153–183. https://doi.org/10.1210/er.22.2.153

43. Masamune, A. Signal transduction in pancreatic stellate cells / A. Masamune, T. Shimosegawa // J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44, N 4. – P. 249–260. https://doi.org/10.1007/s00535-009-0013-2

44. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? / J. A. McCarroll [et al.] // Pancreas. – 2003. – Vol. 27, N 2. – P. 150–160. https://doi.org/10.1097/00006676-200308000-00008

45. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions / H. Ohnishi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 279, N 10. – P. 8873–8878. https://doi.org/10.1074/jbc.m309698200

References

1. Revtovich M. Yu., Leonovich S. I. Chronic pancreatitis: some aspects of the problem. *Meditsinskii zhurnal* [Medical journal], 2006, no. 4, pp. 14–16 (in Russian).

2. Sirenko O. Yu. Pancreatic stellate cells as a morphological basis for the development of pancreatic fibrosis. *Morfologiya* [Morphology], 2010, vol. 4, no. 1, pp. 5–12 (in Ukrainian).

3. Vorobei A. V., Shuleiko A. Ch., Vladimirskaya T. E., Shved I. A., Vizhinis E. I., Orlovskii Yu. N., Makki M. Yu. Interrelation of fibrosis and pancreatic hypoxia in pathogenesis of chronic pancreatitis. *Ukrainskii zhurnal khirurgii = Ukrainian journal of surgery*, 2017, no. 2 (33), pp. 10–20 (in Ukrainian).

4. Apte M., Pirola R. C., Wilson J. S. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2015, vol. 31, no. 5, pp. 416–423. https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000196

5. Bynigeri R. R., Jakkampudi A., Jangala R., Subramanyam C., Sasikala M., Venkat G. Rao, Nageshwar D. R, Talukdar R. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 382–405. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.382

6. Mössner J. Epidemiology of chronic pancreatitis. *Standards in pancreatic surgery.* Berlin, Springer, 1993, pp. 263–271.

7. Pezzilli R. Pancreatic stellate cells and chronic alcoholic pancreatitis. *JOP. Journal of Pancreas*, 2007, vol. 8, no. 2, pp. 254–257.

8. Mozheyko L. A. Pancreatic stellate cells: structure and function. Pt. 1. Morphofunctional characteristics of pancreatic stellate cells under physiological conditions. *Gepatologiya i gastroenterologiya* [Hepatology and Gastroenterology], 2018, no. 1, pp. 21–25 (in Russian).

9. Bachem M. G., Schneider E., Groß H., Weidenbach H., Schmid R. M., Menke A., Siech M., Beger H., Grünert A., Adler G. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*, 1998, vol. 115, no. 2, pp. 421–432. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70209-4

10. Apte M. V., Wilson J. S. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2012, vol. 27, suppl. 2, pp. 69–74. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.07000.x

11. Phillips P. A., McCarroll J. A., Park S., Wu M.-J., Korsten M., Pirola R., Wilson J. S., Apte M. V. Rat pancreatic stellate cells secrete matrix metalloproteinases: implications for extracellular matrix turnover. *Gut*, 2003, vol. 52, no. 2, pp. 275–282. https://doi.org/10.1136/gut.52.2.275

12. Ferdek P. E., Jakubowska M. A. Biology of pancreatic stellate cells – more than just pancreatic cancer. *European Journal of Physiology*, 2017, vol. 469, no. 9, pp. 1039–1050. https://doi.org/10.1007/s00424-017-1968-0

13. Wilson J. S., Apte M. V. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 2003, vol. 27, no. 4, pp. 311–315. https://doi.org/10.1097/00006676-200311000-00007

14. Apte M. V., Phillips P. A., Fahmy R. G., Darby S. J., Rodgers S. C., McCaughan G. W., Korsten M. A., Pirola R. C., Naidoo D., Wilson J. S. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*, 2000, vol. 118, no. 4, pp. 780–794. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70148-x

15. Apte M. V., Pirola R. C., Wilson J. S. Battle-scarred pancreas: role of alcohol and pancreatic stellate cells in pancreatic fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2006, vol. 21, suppl. 3, pp. S97–S101. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04587.x

16. Hu R., Wang Y.-L., Edderkaoui M., Lugea A., Apte M. V., Pandol S. J. Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells. *Pancreatology*, 2007, vol. 7, no. 4, pp. 332–340. https://doi.org/10.1159/000105499

17. Vonlaufen A., Phillips P., Xu Zh., Zhang X., Yang L., Pirola R., Wilson J. S., Apte M. V. Alcohol withdrawal promotes regression of pancreatic fibrosis via induction of Pancreatic Stellate Cell (PSC) apoptosis. *Gastroenterology*, 2011, vol. 136, no. 5, suppl. 1, pp. A-589–A-590. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(09)62716-5

18. Reed A. M., Gorelick F. S. Animal models of chronic pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* Available at: https://www.pancreapedia.org/reviews/animal-models-of-chronic-pancreatitis (accessed 20.09.2018).

19. Zhan X., Wang F., Bi Y., Ji B. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of acute and chronic pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2016, vol. 311, no. 3, pp. G343–G355. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00372.2015

20. Tumanskii V. A., Kovalenko I. S. Severe fibrosis of the pancreas in chronic pancreatitis: main pathological components, immunophenotype of fibrogenic cells and collagen. *Patologiya* [Patology], 2013, no. 1 (27), pp. 27–30 (in Ukrainian).

21. Wenyan Hu, Ling Fu. Simultane ous character ization of pancreatic stellate cells and other pancreatic components within three-dimensional tissue environment during chronic pancreatitis. *Journal of Biomedical Optics*, 2013, vol. 18, no. 5, pp. 056002. https://doi.org/10.1117/1.jbo.18.5.056002

22. Suda K. (ed.). *Pancreas – pathological practice and research*. Tokyo, Karger, 2007. 318 p.

23. Sparmann G., Kruse M.-L., Hofmeister-Mielke N., Koczan D., Jaster R., Liebe S., Wolff D., Emmrich J. Bone marrow-derived pancreatic stellate cells in rats. *Cell Research*, 2010, vol. 20, no. 3, pp. 288–298. https://doi.org/10.1038/cr.2010.10

24. Kuehn R., Lelkes P. I., Bloechle C., Niendorf A., Izbicki J. R. Angiogenesis, angiogenic growth factors, and cell adhesion molecules are upregulated in chronic pancreatic diseases: angiogenesis in chronic pancreatitis and in pancreatic cancer. *Pancreas*, 1999, vol. 18, no. 1, pp. 96–103. https://doi.org/10.1097/00006676-199901000-00012

25. Hao W., Komar H. M., Hart P. A., Conwell D. L., Lesinski G. B., Friedman A. Mathematical model of chronic pancreatitis. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 2017, vol. 114, no. 19, pp. 5011–5016. https://doi.org/10.1073/pnas.1620264114

26. Omary M. B., Lugea A., Lowe A. W., Pandol S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *Journal of Clinical Investigate*, 2007, vol. 117, no. 1, pp. 50–59. https://doi.org/10.1172/jci30082

27. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J., Apte M. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut*, 2002, vol. 50, no. 4, pp. 535–541. https://doi.org/10.1136/gut.50.4.535

28. Marra F. Renaming cytokines: MCP-1, major chemokine in pancreatitis. *Gut*, 2005, vol. 54, no. 12, pp. 1679–1681. https://doi.org/10.1136/gut.2005.068593

29. Xue J., Sharma V., Hsieh M. H., Chawla A., Murali R., Pandol S. J., Habtezion A. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nature Communications*, 2015, vol. 6, no. 1. https://doi.org/10.1038/ncomms8158

30. Haber P. S., Keogh G. W., Apte M. V., Moran C. S., Stewart N. L., Crawford D. H. G., Pirola R. C., McCaughan G. W., Ramm G. A., Wilson J. S. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *American Journal of Pathology*, 1999, vol. 155, no. 4, pp. 1087–1095. https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)65211-x

31. Masamune A., Kikuta K., Satoh M., Sakai Y., Satoh A., Shimosegawa T. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma block activation of pancreatic stellate cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, vol. 277, no. 1, pp. 141–147. https://doi.org/10.1074/jbc.m107582200

32. Marzoq A. J., Giese N., Hoheisel J. D., Alhamdani M. S. S. Proteome variations in pancreatic stellate cells upon stimulation with proinflammatory factors. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, vol. 288, no. 45, pp. 32517–32527. https://doi.org/10.1074/jbc.m113.488387

33. Suda K., Fukumura Y., Takase M., Kashiwagi S., Izumi M., Kumasaka T., Suzuki F. Activated perilobular, not periacinar, pancreatic stellate cells contribute to fibrogenesis in chronic alcoholic pancreatitis. *Pathology International*, 2007, vol. 57, no. 1, pp. 21–25. https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02051.x

34. Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 2013, vol. 19, no. 42, pp. 7231–7240. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7231

35. Matsumura N., Ochi K., Ichimura M., Mizushima T., Harada H., Harada M. Study on free radicals and pancreatic fibrosis-pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor. *Pancreas*, 2001, vol. 22, no. 1, pp. 53–57. https://doi.org/10.1097/00006676-200101000-00009

36. Aoki H., Ohnishi H., Hama K., Shinozaki S., Kita H., Osawa H., Yamamoto H., Sato K., Tamada K., Sugano K. Cyclooxygenase-2 is required for activated pancreatic stellate cells to respond to proinflammatory cytokines. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 2007, vol. 292, no. 1, pp. C259–C268. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00030.2006

37. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*, 2008, vol. 43, no. 11, pp. 823–832. https://doi.org/10.1007/s00535-008-2249-7

38. Nichitailo M. E., Kravchenko D. A., Medvetskii E. B., Shpon'ka I. S., Savitskaya I. M. Inhibition of pancreatic stellate cell activation by the vitamin A and vitamin E as a therapy for prevention fibrogenesis in experimental chronic alcoholic pancreatic. *Morfologiya* [Morphology], 2012, vol. 6, no. 2, pp. 34–41 (in Russian).

39. Talukdar R., Tandon R. K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008, vol. 23, no. 1, pp. 34–41. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05206.x

40. Fitzner B., Müller S., Walther M., Fischer M., Engelmann R., Müller-Hilke B., Pützer B. M., Kreutzer M., Nizze H., Jaster R. Senescence determines the fate of activated rat pancreatic stellate cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2012, vol. 16, no. 11, pp. 2620–2630. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01573.x

41. Tian L., Lu Z.-P., Cai B.-B., Zhao L.-T., Qian D., Xu Q.-Ch., Wu P.-F., Zhu Y., Zhang J.-J., Du Q., Miao Y., Jiang K.-R. Activation of pancreatic stellate cells involves an EMT-like process. *International Journal of Oncology*, 2016, vol. 48, no. 2, pp. 783–792. https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3282

42. Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B., Karandikar M., Berman K., Cobb M. H. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine Reviews*. 2001, vol. 22, no. 2, pp. 153–183. https://doi.org/10.1210/er.22.2.153

43. Masamune A., Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *Journal of Gastroenterology*, 2009, vol. 44, no. 4, pp. 249–260. https://doi.org/10.1007/s00535-009-0013-2

44. McCarroll J. A., Phillips P. A., Park S., Doherty E., Pirola R. C., Wilson J. S., Apte M. V. Pancreatic stellate cell activation by ethanol and acetaldehyde: is it mediated by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway? *Pancreas*, 2003, vol. 27, no. 2, pp. 150–160. ttps://doi.org/10.1097/00006676-200308000-00008

45. Ohnishi H., Miyata T., Yasuda H., Satoh Y., Hanatsuka K., Kita H., Ohashi A., Tamada K., Makita N., Iiri T., Ueda N., Mashima H., Sugano K. Distinct roles of Smad2-, Smad3-, and ERK-dependent pathways in transforming growth factor-beta1 regulation of pancreatic stellate cellular functions. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, vol. 279, no. 10, pp. 8873–8878. https://doi.org/10.1074/jbc.m309698200

Информация об авторе

Можейко Лариса Андреевна – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: mozhejko-hist@yandex.ru

Information about the author

Larisa A. Mozhejko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: mozhejko-hist@yandex.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.447-008.61-089:616.447-006.55:616.61-08-78-06
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-465-482

Поступила в редакцию 21.05.2018
Received 21.05.2018

А. М. Писаренко

Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Республика Беларусь

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Аннотация. Предполагается, что повышенная смертность пациентов с хронической болезнью почек при тяжелом вторичном гиперпаратиреозе обусловлена большим количеством сердечно-сосудистых, метаболических, гематологических и иммунологических нарушений, которые вызваны высокими концентрациями уремического токсина паратиреоидного гормона. Для предотвращения прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза помимо метаболитов витамина Д дополнительно предлагается применять более активный кальцимиметик – цинакалцет, являющийся агонистом кальций-чувствительного рецептора. Однако при наступлении терминальной стадии почечной недостаточности именно хирургический метод лечения вторичного гиперпаратиреоза является важной составляющей нарушений минерального обмена, так как снижает частоту осложнений и существенно продлевает жизнь пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия

Для цитирования: Писаренко, А. М. Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек / А. М. Писаренко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 465–482. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-465-482

A. M. Pisarenka

Minsk City Clinical Oncology Dispensary, Minsk, Republic of Belarus

SURGICAL TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract. Surgery of patients with secondary hyperparathyroidism in the era of calcimimetics continues to play an important role in selected patients and achieves an efficient control of hyperparathyroidism. Taken together, the results of literature review suggest a clinically significant beneficial effect of surgical parathyroidectomy to decrease the overall and cardiovascular mortality in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. However, the independent randomized controlled trial comparing surgery with medical therapy to clarify the outcome and to improve the quality of life is in need.

Keywords: chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy

For citation: Pisarenka A. M. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 465–482 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-465-482

Хроническая болезнь почек. Важнейшее медицинское и социально-экономическое значение в современном обществе имеет стремительный рост хронических болезней, таких как сахарный диабет, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек, или их различных сочетаний. Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает среди хронических неинфекционных болезней особое место, поскольку постоянно увеличивается число пациентов с патологией почек вследствие гипертонической болезни, сахарного диабета, генерализованного атеросклероза, особенно среди лиц моложе 60 лет [1].

Повышение интереса к проблеме ХБП отмечается в течение последнего десятилетия, когда появились данные эпидемиологических исследований, показывающие высокую частоту нарушений функции почек в популяции, нехватку «диализных мест» во всем мире. Для систематизации подходов к оценке стадии ХБП в странах Европы и США ассоциациями нефрологов, трансплантологов и врачей гемодиализа (NKF/KDOQI) в 2002 г. принята классификация ХБП, использование которой позволяет контролировать течение болезни и отдалять начало заместительной терапии

© Писаренко А. М., 2018

программным гемодиализом (ЗПГ). В зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выделяют пять стадий ХБП. Пациентов с третьей стадией ХБП больше всего в популяции, в то же время эта группа неоднородна по риску сердечно-сосудистых осложнений, который нарастает по мере снижения СКФ. Понятие ХБП является более универсальным (охватывает все стадии заболеваний почек, включая начальные) и в большей степени соответствует задачам профилактики и нефропротекции, чем старый термин «хроническая почечная недостаточность» (ХПН). Разработка концепции ХБП означает смещение акцентов с терминальной стадии (пятой) на ранние, что обеспечивает преемственность ведения пациента [2].

По данным Обзора общественного здравоохранения и исследования питания NHANES, среди населения США распространенность терминальной ХБП постепенно увеличилась от 0,6 до 1,1 % [3]. Данные скрининга свидетельствуют о сопоставимости частоты выявления отдельных стадий ХБП вне зависимости от страны и популяции. Примерно 10–17 % взрослого населения страдает ХБП. При этом диагностирована болезнь лишь у 1 % населения. Ежегодный прирост терминальной ХБП составляет около 100 пациентов на 1 млн населения (частота различается в зависимости от района проживания: в странах с холодным климатом – 60, с более теплым – до 150) [4]. Учитывая значительную распространенность ХБП и динамику прироста его терминальной стадии, эксперты прогнозируют дальнейший рост численности этой категории пациентов, тем более что благодаря значительному техническому прогрессу ЗПГ в настоящее время развивается и может применяться практически без ограничений [5].

Что касается распространенности вторичного гиперпаратиреоза в диализных центрах Беларуси, занимающихся жизнеобеспечением нефрологических пациентов с конечной стадией ХБП методами гемо- и перитонеального диализа, то статистический учет данного показателя не ведется, а кроме того, нет и единого регистра таких пациентов. В отдельных учреждениях здравоохранения различного уровня (районного, городского, областного, республиканского) определение рекомендованных медицинским сообществом KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) биохимических маркеров (главным образом паратиреоидного гормона – ПТГ) затруднено, а ориентация только на клинические проявления не позволяет выявлять ранние стадии этого осложнения.

По данным регистра Российского диализного общества, в России ЗПГ получали около 25 000 пациентов, страдающих терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН). Темпы прироста числа пациентов ежегодно составляют от 8 до 10 %, при этом скорость этого прироста в России по-прежнему опережает среднемировые значения, что в целом характерно для экономически недостаточно развитых стран [6]. Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – у 36 % лиц в возрасте старше 60 лет [7, 8].

Успех трансплантации зависит и от качества проводимого гемодиализа. Улучшение ЗПГ позволяет ставить вопрос о контроле, профилактике и лечении нарушений минерального, гормонального и костного обмена у пациентов с ХБП [9].

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ). ВГПТ у пациентов с ХБП – это компенсаторная гиперфункция паращитовидных желез (ПЩЖ), направленная на поддержание физиологических параметров минерального и костного обмена [10]. Процессы, вызывающие нарушения минерального и костного обмена, начинаются на ранней стадии ХБП (при снижении СКФ до менее 60 мл/мин) и продолжаются в течение всего времени последующей прогрессирующей потери почечной функции [11–14]. Еще в 1930-х годах выявлена связь между гиперплазией ПЩЖ, развитием ВГПТ и ХБП [15]. По данным различных авторов, распространенность ВГПТ при терминальной ХБП в 1990-е годы составляла 43–90 % [12, 16, 17]. В настоящее время наблюдается снижение этого показателя. По последним данным, ВГПТ составляет 20–56 % от всех нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП [18–20]. Распространенность ВГПТ, по данным G. Gasparri [21], на основании биопсии трабекулярной костной ткани, составляет 67 %.

Медикаментозное лечение и профилактика минерально-костных нарушений у пациентов на фоне ЗПГ. Для профилактики и лечения ренальных остеопатий первостепенное значение имеет контроль уровня фосфата крови и предупреждение как гипер-, так и гипофосфатемии.

Нормальные значения фосфора в сыворотке крови находятся в диапазоне от 1,21 до 1,6 ммоль/л. Для предупреждения гиперфосфатемии необходимо ограничение потребления фосфора с пищей до 27–35 ммоль/сут (0,8–1,0 г/сут). В условиях лечения с применением диализа выполнение этого условия крайне затруднено в связи с тем, что фосфор представлен в пище главным образом в белковых компонентах, ограничение потребления которых чревато белково-энергетической недостаточностью. Именно поэтому широкое распространение получили фосфат-связывающие препараты, из которых в настоящее время наибольшую популярность приобрели карбонат или ацетат кальция [22]. Однако при гиперкальциемии их применение ограничено. Антациды, содержащие алюминий, используются редко. Сравнительно недавно появившийся в клинической практике достаточно эффективный препарат ренагель практически лишен побочных эффектов своих предшественников.

Другим подходом к лечению ренальных остеопатий является адекватное потребление кальция. С целью коррекции уровня кальция в крови могут использоваться его добавки (перорально). Важное значение имеет также адекватная концентрация кальция в диализате (1,5–1,625 моль/л). Применение карбоната кальция при вторичном гиперпаратиреозе и умеренной ХПН проанализировано в публикации Yu. Tsukamoto с соавт. [23]. Исследователи применили препарат у 20 пациентов с ХПН с уровнем клубочковой фильтрации 7,9–40 мл/мин. Лечение продолжалось в течение 6 мес. Карбонат кальция применяли в дозе 3,0 г/сут. После лечения авторы констатировали достоверное повышение уровня кальция в крови от 2,4 до 2,57 ммоль/л, при этом фосфор сыворотки крови снизился с 3,4 до 3,0 мг%, ПТГ крови – с 183 до 85 пг/мл (снижение статистически значимо), а уровень кальцитриола в крови не изменился. На фоне лечения снизились также уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) и остеокальцина. Эти данные свидетельствуют о возможности улучшения костного метаболизма и уменьшения проявлений гиперпаратиреоза под влиянием терапии карбонатом кальция на ранних стадиях ХПН.

Важную роль в лечении ренальных остеопатий играет применение активных метаболитов витамина Д. Показаниями к их назначению являются гипокальциемия; вторичный гиперпаратиреоз; остеомаляция; ХПН в детском возрасте; ХПН, требующая одновременно противосудорожной терапии; проксимальная миопатия.

Вопрос о тактике лечения активными метаболитами витамина Д до настоящего времени окончательно не решен. D. Mizumoto с соавт. [24] опубликовали результаты 3-летнего наблюдения 425 гемодиализных пациентов, получавших альфакальцидол ежедневно в дозе 0,25–0,5 мкг с момента начала ЗПГ. К концу наблюдения у 5 % пациентов потребовалась паратиреоидэктомия, у 12 % произошло ухудшение течения вторичного гиперпаратиреоза, у 17 % отмечено увеличение уровня ПТГ в крови при отсутствии сопутствующей рентгенологической динамики, у 56 % уровень ПТГ в крови остался стабильным и только у 10 % выявлено его снижение. Многофакторный анализ позволил авторам установить, что только длительность гемодиализного лечения и исходный уровень ПТГ достоверно ассоциированы с развитием клинически манифестного ВГПТ. Относительный риск этого осложнения оказался существенно выше у пациентов, получавших диализ более 10 лет, когда исходный уровень карбокситерминального ПТГ превышал 5 нг/мл. В то же время такие факторы, как пол, возраст к началу диализа, основное заболевание почек и степень контроля фосфатемии, оказались незначимыми. Таким образом, результаты данного исследования показали, что ежедневного применения низких доз (0,25–0,5 мкг) альфакальцидола в условиях программного гемодиализа недостаточно. Тем не менее авторы считают, что такая терапия необходима на преддиализной стадии для предупреждения выраженного гиперпаратиреоза у пациентов, в отношении которых планируется длительное гемодиализное лечение.

Вопрос о применении кальцитриола на ранних стадиях ХПН рассмотрен также в обзоре W. G. Goodman и J. W. Coburn [25]. Имея в виду, что нарушение синтеза кальцитриола лежит в основе патогенеза ВГПТ при прогрессирующей ХПН, а также данные об эффективности его профилактики за счет применения кальцитриола или альфакальцидола, авторы специально рассмотрели вопрос о возможном прогрессировании начальной, или преддиализной, ХПН в связи с назначением этих препаратов. Анализ результатов более 20 исследований показал, что ежедневное применение кальцитриола или альфакальцидола в дозе 0,25–0,5 мкг/сут очень редко

ведет к гиперкальциемии, ухудшению функции почек и гиперфосфатемии. Эти осложнения если и возникают, то легко обратимы после отмены препаратов. Кроме того, авторы обратили особое внимание на тот факт, что при оценке динамики креатинина крови на фоне применения кальцитриола следует иметь в виду, что кальцитриол нарушает секрецию креатинина в проксимальных канальцах. Поэтому при его применении возможно некоторое повышение концентрации креатинина в плазме крови и снижение клиренса креатинина, что, однако, не свидетельствует об истинном снижении клубочковой фильтрации. По мнению W. G. Goodman и J. W. Coburn [25], подтвержденному результатами многочисленных специальных исследований, кальцитриол и альфакальцидол в ежедневной дозе 0,25–0,5 мкг хорошо переносятся пациентами и положительно влияют на биохимические и морфологические проявления ВГПТ, а следовательно, могут быть полезны у пациентов с высоким риском развития последнего, т. е. при медленном прогрессировании ХПН.

Вопрос о возможном дополнительном повреждении функции почек под влиянием кальцитриола был специально изучен также G. Coen с соавт. [26]. Авторы проследили его эффект при применении в дозах, не вызывающих гиперкальциемию. С этой целью была оценена динамика клиренса креатинина у 30 пациентов, получавших кальцитриол по 0,25–0,75 мкг/сут в среднем в течение 13,5 мес. В контрольную группу было включено 30 человек, не получавших лечение. В обеих группах исходный клиренс креатинина был примерно одинаковым – 27,5 и 27,9 мл/мин соответственно. За 6 мес. до начала исследования и в течение всего периода наблюдения все пациенты соблюдали диету со сниженным количеством белка. К окончанию наблюдения различий в уровне артериального давления, концентрации мочевины и креатинина в крови и экскреции креатинина с мочой между группами не было. Более того, при линейном и параболическом регрессионном анализе динамики креатинина с идентификацией точек излома кривой у 8 пациентов опытной группы констатировано улучшение функции почек, тогда как в контрольной группе таковое не обнаружено. Таким образом, был сделан вывод об отсутствии отрицательного эффекта малых доз кальцитриола на прогрессирование почечного поражения, и более того, возможно даже его торможение.

В литературе обсуждается вопрос об оптимальном режиме введения кальцитриола. В частности, сравнивается эффект его интермиттирующего и непрерывного применения у диализных пациентов. В этом отношении заслуживает внимания специальное многоцентровое рандомизированное исследование P. Hermann с соавт. [27]. Гемодиализные пациенты (n = 45) с исходно повышенным уровнем ПТГ были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали кальцитриол ежедневно по 0,75 мкг, второй группы – по 2,625 мкг 2 раза в неделю. Таким образом, суммарная доза препарата в обеих группах была одинаковой и составляла 5,25 мкг/нед. Точно так же одинаковым был и средний исходный уровень ПТГ: 37 пмоль/л в первой группе и 36 пмоль/л во второй, что означает примерно 6-кратное повышение (нормальный уровень ПТГ – 1–6 пмоль/л). Концентрация кальция в диализате составляла 1,75 ммоль/л. Все пациенты перорально получали карбонат кальция. Через 2 недели лечения в обеих группах ПТГ снизился в одинаковой степени – до 18,5 и 18 пмоль/л соответственно, а через 12 недель у 18 из 24 пациентов первой группы и у 11 из 21 пациента второй группы он составил 10 пмоль/л, при этом гиперкальциемия и гиперфосфатемия у них отсутствовали. За время наблюдения всего было констатировано 7 эпизодов гиперкальциемии во второй группе и 2 – в первой. Что касается эпизодов гиперфосфатемии, то при еженедельном измерении уровня фосфора в сыворотке крови они были выявлены 21 раз во второй группе и 17 раз в первой. Таким образом, в этом исследовании эффективность непрерывного и интермиттирующего применения кальцитриола в условиях гемодиализа оказалась одинаковой.

Вместе с тем следует отметить, что в то время как одни исследователи не могут с уверенностью высказаться в пользу того или иного метода введения препарата, другие все же склоняются к его интермиттирующему применению. В последние годы известное распространение получило внутривенное введение кальцитриола у гемодиализных пациентов. Оценке эффективности этого метода в сравнении с пероральным применением препарата посвящено исследование D. Mazzaferro

с соавт. [28]. С этой целью в двух группах пациентов (по 10 в каждой) кальцитриол вводили в течение 12 недель. В одной из них препарат вводили внутривенно после сеанса гемодиализа в средней дозе 2,45 мкг, что в пересчете на ежедневную дозу составляет 1,05 мкг. В другой группе кальцитриол применяли перорально ежедневно в средней дозе 0,7 мкг/сут. У пациентов, лечившихся кальцитриолом внутривенно, через 6 недель уровень ПТГ крови снизился на 74,3 %, а уровень ЩФ – на 41,2 %. В группе пациентов, получавших кальцитриол ежедневно перорально, снижение ПТГ на 31,6 % было констатировано через 8 недель, при этом уровень ЩФ снизился на 22,5 %. Концентрация кальция в крови возрастала быстрее в условиях пероральной терапии, однако в целом различий в изменении уровней кальция, магния и альбумина в сравниваемых группах не отмечено. Авторы полагают, что кальцитриол как в виде внутривенных инфузий, так и в виде перорального препарата эффективен в отношении ВГПТ и способствует снижению уровня ПТГ в крови, при этом его эффективность более выражена при внутривенном введении. Однако эффективность препарата не следует напрямую связывать ни с более высокой его дозой, ни с вызываемым им повышением концентрации кальция крови.

Заслуживает также внимания опыт длительной пульс-терапии кальцитриолом вторичного гиперпаратиреоза при терминальной ХПН. R. Dressier с соавт. [29] приводят результаты лечения 17 пациентов, проходивших лечение гемодиализом в течение 2 лет и получавших после сеанса диализа кальцитриол внутривенно 3 раза в неделю в средней дозе 4,1 ± 0,4 мкг. Уровень фосфата контролировали, назначая соли кальция. На фоне лечения ПТГ снизился с 876 до 65 пг/мл, ЩФ – с 432 до 103 ед/л. Тенденция к гиперкальциемии имела место лишь у тех пациентов, у которых она была выявлена и до начала терапии. Все эпизоды гиперкальциемии протекали бессимптомно и купировались за счет уменьшения дозы кальцитриола. Гиперфосфатемия развивалась у пациентов, не соблюдавших диетических рекомендаций и игнорировавших назначение фосфатсвязывающих препаратов кальция. Таким образом, эти данные демонстрируют несомненную эффективность пульс-терапии кальцитриолом.

Рекомендации KDIGO обновлены в 2017 г. с учетом всех проводимых исследований и клинических наблюдений и охватывают вопросы диагностики, коррекции и мониторинга костно-минеральных нарушений у пациентов с ЗПГ [30]. Тем не менее, что касается лечения одного из тяжелых осложнений уремического синдрома – нарушения минерального и костного обмена – еще нет окончательного решения. Существующие методики дают неубедительные результаты, а литературные сведения полны противоречий. Очевидно, что разработка методов коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у нефрологических пациентов требует более интенсивных масштабных исследований и поиска путей выхода из сложившегося положения.

Методы консервативного лечения (диета в сочетании с лекарственными средствами) дает хороший эффект при диагностике ранних стадий костно-минеральных нарушений. Если сроки диализной терапии превышают 5-летний период, то, несмотря на проводимую коррекцию нарушений обмена кальция и фосфора, частота системных осложнений и их тяжесть нарастают. В связи с этим основным методом лечения тяжелых форм ВГПТ остается хирургический, заключающийся в удалении гиперплазированных ПЩЖ, продуцирующих ПТГ в избыточных количествах.

Паратиреоидэктомия (ПТЭ). По литературным данным, при существующих современных терапевтических методах лечения необходимость в ПТЭ возникает у 5–10 % пациентов после 10–15 лет течения ХБП и возрастает до 20 % случаев после 16–20 лет уремии [31, 32]. Как правило, у таких пациентов наблюдаются серьезные скелетные нарушения, которые прогрессируют до остеомаляции, фиброзного остеита, остеосклероза, развивается внескелетная кальцификация, проявляющаяся сердечно-сосудистыми нарушениями [33]. Хирургический метод лечения при наступлении терминальной стадии почечной недостаточности и ВГПТ является важной составляющей коррекции нарушений минерального обмена, так как снижает частоту осложнений и значимо продлевает жизнь пациентов, получающих заместительную почечную терапию. Однако остается много нерешенных вопросов в отношении показаний и противопоказаний к хирургическому лечению пациентов с ВГПТ, выбора объема хирургических вмешательств (субтотальная или тотальная ПТЭ) и послеоперационного ведения оперированных.

Операции по удалению ПЩЖ (полному или частичному) описаны в 1960-х годах. Суть субтотальной ПТЭ заключается в удалении всей паратиреоидной ткани, за исключением 40–60 мг наименее гиперплазированной ткани железы. Однако при такой технике высока вероятность персистенции заболевания и повторной операции [34]. Тотальная ПТЭ без аутотрансплантации впервые была проведена C. S. Ogg с соавт. [35] в 1967 г., тем не менее она не востребована вследствие таких потенциальных осложнений, как адинамическая костная болезнь и гипокальциемия.

Показания к паратиреоидэктомии. При ВГПТ с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией ПЩЖ хирургическое вмешательство показано при одном из дополнительных перечисленных ниже симптомов [22]:

1) стойкое повышение уровня кальция в сыворотке крови;

2) повышение величины произведения [Ca × P] в сыворотке крови до 6,5–6,9 и выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткий контроль потребления фосфора;

3) прогрессирующее поражение скелета, вызванное гиперпаратиреозом;

4) постоянный мучительный, не поддающийся обычным методам лечения зуд, связанный с гиперпаратиреозом;

5) кальцифилаксия.

Одним из важных критериев необходимости применения ПТЭ является тяжелая форма остеопороза, выявляемая с помощью рентгеновской денситометрии.

Результаты хирургического лечения ВГПТ подробно рассмотрены в публикации S. Walgenbach с соавт. [36]. Эти авторы проследили результаты ПТЭ в течение 18 мес. у 79 пациентов, 67 из которых была выполнена тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией кусочков паращитовидной железы на предплечье. Транзиторная гипокальциемия после операции наблюдалась у 84,4 % пациентов. При этом постоперативная гипокальциемия отрицательно коррелировала с преоперативным уровнем ЩФ и ПТГ. Уже в течение 1 мес. после ПТЭ у 60 % пациентов исчез зуд, а через год у 75 % не было зуда и у 79 % не отмечались костные и мышечные симптомы ВГПТ. После тотальной ПТЭ боли в суставах значительно уменьшились у пациентов с высоким уровнем ЩФ до операции, по сравнению с теми, у кого этот показатель был в норме. Рецидив ВГПТ после тотальной ПТЭ констатирован у 4,5 %.

Нами проанализированы данные 15 исследований, посвященных исходам хирургического лечения ВГПТ (25 000 пациентов, период наблюдения – от 12 до 360 мес.). Были отобраны публикации, в которых представлены результаты наблюдений взрослых пациентов с ХБП (СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2) для оценки роли ПТЭ и определения клинических исходов у пациентов. В исследованиях принимали участие пациенты с ХБП III–V стадии (стадия III – СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2, стадия IV – СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м^2, стадия V – СКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2) с подтвержденным ВГПТ, перенесшие операцию на ПЩЖ. Сама операция могла быть (1) тотальной ПТЭ без аутотрансплантации, (2) тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией или (3) субтотальной ПТЭ. Результаты обследования пациентов сравнивали с пациентами контрольной группы, которым не проводили ПТЭ при ВГПТ.

В фокусе анализируемых исследований находилась смертность от различных причин, качество жизни пациентов и осложнения лечения. Было получено свидетельство того, что ПТЭ почти на 30 % снижает смертность от различных причин у пациентов с ВГПТ в терминальной стадии ХБП. В 6 исследованиях, которые включали 10 000 пациентов, отмечено уменьшение на 40 % показателей сердечно-сосудистой смертности после ПТЭ. Такое положительное по сравнению со стандартным наблюдением влияние ПТЭ у пациентов с ХБП было установлено независимо от концентрации ПТГ и существенно не отличалось в исследованиях, проведенных после начала использования в клинической практике кальцимиметиков [37].

Характеристики пациентов, включенных в анализируемые исследования, приведены в таблице.

Помимо демографических показателей, характеризующих пациентов в анализируемых исследованиях, учтен критерий Newcastle–Ottawa. Данный критерий применяется для оценки качества дизайна научного исследования, содержания и простоты использования результатов в по-

Характеристика пациентов, включенных в анализируемые исследования

Characteristics of patients included in the analyzed studies

Исследование	Страна	К-во пациентов		Возраст		К-во мужчин, %		Критерий Newcastle–Ottawa		
		ПТЭ	Контроль	ПТЭ	Контроль	ПТЭ	Контроль	Выборка	Сравнимость групп	Результаты
K. M. Ivarsson с соавт., 2015 [38]	Швеция	423	1234	55,2	56	48,2	50,1	***	**	**
H. Komaba с соавт., 2015 [39]	Япония	4428	4428	59,1 ± 11,6	59,3 ± 12,3	55,8	55,7	***	**	***
G. Conzo с соавт., 2013 [40]	Италия	30	20	51,5 ± 10,89	55,0 ± 11,2	26,7	40	***	*	*
J. Sharma с соавт., 2013 [41]	США	150	1044	42,1	42,2	46,7	46,7	***	**	**
P. T. Goldstein с соавт., 2013 [42]	Бразилия	123	128	46	50	46,3	44,5	***	*	**
N. Iwamoto с соавт., 2012 [43]	Япония	88	88	60,6 ± 8,4	60,5 ± 8,4	53,4	53,4	***	**	**
B. Kestenbaun с соавт., 2004 [44]	США	4558	4558	47,6	47,6	42,5	42,5	***	**	*
A. Trombetti с соавт., 2007 [45]	Швейцария	40	80	42,6	55	45	51	***	**	**
L. Ch. Ho с соавт., 2016 [46]	Тайвань	998	998	54,7	55	42,9	42,5	***	**	***
D. Moldovan с соавт., 2015 [47]	Румыния	26	26	51,62 ± 9,92	49,65 ± 11,5	53,84	23,07	***	*	**
W. Li с соавт., 2016 [48]	Китай	53	92	63,1 ± 13,8	53,8 ± 15	56,6	70,6	***	*	*
V. Costa-Hong с соавт., 2007 [49]	Бразилия	50	68	52	59	43,0 ± 10	45,0 ± 12	**	**	*
B. Dussol с соавт., 2007 [50]	Франция	19	32	–	–	–	–	**	**	*
T. L. Ma с соавт., 2015 [51]	Тайвань	60	161	–	–	–	–	**	**	*
H. Ch. Lin с соавт., 2014 [52]	Тайвань	30	23	53,3 ± 13,3	53,4 ± 13,9	43	61	***	**	*

следующих мета-анализах нерандомизированных исследований, включая случай – контроль и когортные исследования. Разработаны три основных показателя: selection – отбор (выборка) групп, comparability – сравнимость групп, exposure – результат исследования. Каждый показатель оценен по системе звездочек. Самое высокое качество исследования – максимум 9 звездочек, в приведенных исследованиях оценка этого критерия составила от 1 до 3 звездочек.

В большинстве анализируемых исследований группы пациентов, которым проведена ПТЭ, сравнивали с контрольными группами пациентов, которым не проведена ПТЭ по различным причинам (отказ или медикаментозное лечение). Однако нами не найдено ни одного рандомизированного плацебо контролируемого исследования, где было проведено сравнение ПТЭ с медикаментозной терапией при лечении ВГПТ. В основном публикации описывают результаты наблюдения за группами пациентов.

Часто современными нефрологами ПТЭ рассматривается как последний этап лечения при ВГПТ, который необходим многим пациентам на фоне длительной диализной терапии без успешной трансплантации почек. Результаты ряда исследований показали, что повышенная смертность при тяжелом гиперпаратиреозе может быть обусловлена большим количеством сердечно-сосудистых, метаболических, гематологических и иммунологических нарушений, которые вызваны высокими концентрациями уремического токсина ПТГ [53–56]. Появление более активного кальцимиметика (агониста кальций-чувствительного рецептора – CaSR) – цинакалцета гидрохлорида для приема внутрь явилось дополнительным эффективным лечением (помимо метаболитов витамина Д и ПТЭ) для предотвращения прогрессирования ВГПТ [30]. Цинакалцет ока-

зывает подавляющее влияние на пролиферацию клеток ПЩЖ, уменьшает их гиперплазию, положительно влияет на состояние костных структур: уменьшает фиброз и кортикальную резорбцию кости, а также снижает сердечно-сосудистую заболеваемость при ВГПТ. В период начала активного использования «кальцимиметического диализа» и пациенты, и нефрологи стали рассматривать ПТЭ как исключительную меру, которая необходима при тяжелом, прогрессирующем ВГПТ.

Для оценки терапевтических преимуществ и побочных эффектов использования кальцимиметиков при ВГПТ в 2012 г. проведено исследование EVOLVE [57]. По результатам этого исследования достоверного влияния на выживаемость пациентов при использовании цинакалцета гидрохлорида при мягкой, умеренной, бессимптомной форме ВГПТ не выявлено [58].

С внедрением цинакалцета в клиническую практику стало возможным влиять на исходы ВГПТ. При дополнительном анализе клинических исследований по применению цинакалцета отмечено снижение риска переломов на 64 % по сравнению с базисной терапией. H. H. Malluche с соавт. [59] показали, что цинакалцет значительно снижает уровень N-телопептида сыворотки (маркера костной резорбции) по сравнению с показателями в контрольной группе, хотя при исследовании костных биоптатов не было различий по сравнению с базисной терапией. Появились также данные о положительном влиянии цинакалцета на минеральную плотность кости. В исследовании Y.-H. H. Lien с соавт. [60] показан достоверный прирост минеральной плотности в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Однако при этом не выявлено динамики в поясничном отделе позвоночника. J. Cunningham с соавт. [61] в метаанализе четырех рандомизированных клинических исследований (1184 пациента) продемонстрировали, что использование цинакалцета снижало по сравнению с группой плацебо потребность в ПТЭ на 93 %, число переломов уменьшилось на 54 %, а количество госпитализаций из-за сердечно-сосудистой патологии – на 39 %. Влияние цинакалцета на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых событий были оценены в клиническом наблюдении G. Block с соавт. [62]. Исследование, проводимое в течение 26 мес. ($n = 19\,186$), показало, что прием цинакалцета значительно снижает сердечно-сосудистую смертность и смертность любой этиологии у пациентов, получающих ЗПТ. Как видим, результаты использования цинакалцета у пациентов с ВГПТ противоречивы.

При оценке анализируемых нами научных исследований установлено достоверное положительное влияние ПТЭ на выживаемость на основании теоретических и экспериментальных данных (например, факт сокращения сердечно-сосудистых заболеваний на фоне нормализации артериального давления и снижения гиперфосфатемии) [30, 63, 64].

Каковы же другие клинические преимущества ПТЭ? Так, вывод об улучшении минеральной плотности костной ткани и снижении риска патологических переломов сделан на основании проведенных одноцентровых исследований, которые показали более высокие значения плотности костной ткани после ПТЭ по сравнению со значениями минеральной плотности кости в период до проведения ПТЭ [65–67]. Улучшение течения эритропоэтин-резистентной анемии после хирургического лечения у пациентов с выраженным ВГПТ отражено в работах R. Rault (1998 г.), T. K. Jemcov (2008 г.), T. L. Chow (2007 г.) [68–70], улучшение состояния питания, гуморального и клеточного иммунитета – в работах C. Yasunaga (1999 г.) и C. Tzanno-Martins (2000 г.) [71, 72].

Хирургическое лечение нормализует биохимические показатели и улучшает качество жизни пациентов, уменьшает интенсивность кожного зуда (на 46,6 %), болей в суставах (на 30,3 %) и костях, пациенты в меньшей степени жалуются на мышечную слабость (на 28,7 %, $p < 0,05$). В обзоре W. Y. van der Plas (2017 г.) [73] указывается на существенное улучшение качества жизни после ПТЭ у пациентов с ВГПТ, который развился при терминальной стадии заболевания почек.

Многие вопросы о преимуществах и недостатках терапевтического лечения или ПТЭ были бы решены при независимом, хорошо продуманном, качественно проведенном рандомизированном исследовании, с анализом смертности, заболеваемости, умственного и физического здоровья, ка-

чества жизни и фармакоэкономических показателей. Нам встретилось только одно рандомизированное исследование, в котором проводится сравнение приема цинакалцета с ПТЭ 30 пациентами, перенесшими трансплантацию почки с третичным гиперпаратиреозом и менее тяжелым течением хронического заболевания почек (СКФ > 30мл/мин на 1,73 м^2) [74]. В конце периода наблюдения (12 мес.) был сделан вывод о том, что хирургическое вмешательство привело к большему снижению уровня ПТГ и значительному увеличению минеральной плотности костей бедренной кости, в то время как сосудистая кальцификация оставалась неизменной в обеих группах. Было проведено еще одно рандомизированное исследование, позволяющее сравнить ультразвуковую абляцию гиперплазированных ПЩЖ как альтернативный метод лечения при ВГПТ и прием метаболитов витамина Д (ClinicalTrials. gov Identifier: NCT01640184). В настоящее время закончено исследование, в котором сравнивается использование цинакалцета и ПТЭ у пациентов с перитонеальным диализом (ClinicalTrials. gov Identifier: NCT01447368). Эти исследования находятся в стадии анализа и, возможно, их результаты позволят разрешить некоторую неопределенность в этом вопросе [37].

В исследовании DOPPS показано, что в мире в течение 15 лет (1996–2011 гг.), несмотря на увеличение уровня ПТГ у пациентов с ХБП, отмечено снижение частоты ПТЭ. Уровень ПТГ более 600 пг/мл ассоциировался с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности, а также с количеством госпитализаций, связанных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией [75]. В рекомендациях по нефрологии отмечено, что в последние годы назначение лекарственных препаратов, таких как цинакалцет и аналоги витамина Д, увеличилось. Более широкое использование этих препаратов позволило рекомендовать ПТЭ при более высоких уровнях ПТГ [30]. Насколько это полезно для пациентов, остается предметом дискуссии. С другой стороны, в Японии в последнее время наблюдается увеличение количества ПТЭ. Это обусловлено в первую очередь тем, что в Национальных рекомендациях по лечению пациентов с ВГПТ указаны более низкие, чем в других странах, уровни ПТГ, которые требуют коррекции. Во вторых, использование кальцимиметиков стало доступно в Японии значительно позже, чем в Европе и США [74].

Исследование Sun Moon Kim, проведенное в США, не выявило снижения количества ПТЭ. Так, анализ национальной когорты пациентов, получающих почечную заместительную терапию в США, показал, что ПТЭ стали выполняться чаще в период с 2002 по 2003 г., затем их частота резко сократилась с 2004 по 2005 г. и снова выросла в течение 2006 г., оставаясь после этого относительно стабильной. Отмечено, что внутрибольничная смертность после ПТЭ при ВГПТ неуклонно снижалась в период между 2002 и 2011 г. и составляла менее 1 % за последние несколько лет. Среди пациентов, перенесших ПТЭ, такие показатели, как сердечно-сосудистая недостаточность и заболевания периферических сосудов, были связаны с внутрибольничной смертностью и не зависели от других факторов [76].

Обсуждаемые нами научные публикации имеют некоторые особенности. Наиболее важными из них являются наблюдательный дизайн исследований, различная продолжительность наблюдений, различные показания для ПТЭ, отличия в лечении пациентов контрольной группы. Последние получали стандартную медикаментозную терапию, состоящую в основном из аналогов витамина Д и соединений фосфора [39, 40, 42, 43, 47, 49]. К сожалению, некоторые исследователи не уточняли все данные о лечении в контрольной группе [38, 44–46, 48, 50, 51]. Ни в одном исследовании нет каких-либо данных о лечении кальциомиметиками в группах обследуемых пациентов. Скорее всего, это связано с тем, что во время проведения в этих исследованиях цинакалцет еще не был доступен во многих странах. Также в анализируемых работах были различия в методологических подходах. У нас не было возможности оценить термическую, этаноловую, ультразвуковую абляцию ПЩЖ или различные типы хирургического вмешательства (тотальное удаление ПЩЖ в сравнении с субтотальным, аутотрансплантацию). Пациенты, которым пересажена почка, были исключены из исследований, за исключением наблюдения, когда ПТЭ не была связана с улучшенным выживанием пациентов с почечным аллотрансплантатом [38]. В изученных нами публикациях не проанализировано влияние самой операции на клиническое состояние пациента. Скорее всего, в клинических условиях можно было бы минимизировать отрицательные

последствия ПТЭ, которые были показаны в недавнем анализе базы данных USRDS, где ПТЭ была связана со значительной заболеваемостью в течение 30 дней после выписки из стационара и в течение года после операции. Однако дизайн исследования и отсутствие контрольной группы не позволили оценить влияние ПТЭ на выживаемость [46].

В своем метаанализе L. Chen с соавт. также сообщают об улучшении выживаемости при ПТЭ при ВГПТ, однако нами включены в обзор еще три исследования, в которых анализируется состояние здоровья у 5000 пациентов, что уменьшило доверительный интервал и улучшило статистическую достоверность выводов. Также нами проведен анализ острой смертности и изучена гетерогенность анализируемых подгрупп [77].

Кальцимиметики путем модификации функции кальций-чувствительного рецептора эффективно воздействуют как на секрецию ПТГ, так и на его синтез, а также на пролиферацию клеток ПЩЖ, становясь важным компонентом консервативной терапии ВГПТ. Однако далеко не всегда такая терапия позволяет достичь положительных результатов. Таким образом, ВГПТ и ренальные остеопатии остаются важной проблемой ХПН, особенно в условиях длительной диализной терапии. К настоящему времени во многом расширились представления о механизмах и факторах риска этой патологии, непрерывно совершенствуются методы лечения. Очевидно, что своевременный и адекватный контроль нарушений гомеостаза кальция и фосфора является необходимой предпосылкой предупреждения и лечения ВГПТ.

Пока неясны все преимущества ПТЭ при тяжелой форме ВГПТ у пациентов с ХБП. Следует учитывать потенциальный риск анестезии, самого хирургического вмешательства и даже факт повышенного коэффициента смертности при низких концентрациях ПТГ в сыворотке крови (естественный результат успешной хирургии ПЩЖ), упомянутый в исследовании DOPPS. В то же время недавние европейские рекомендации (European Renal Best Practice ERBP) ограничили использование кальцимиметиков [78]. Таким образом, оптимальные лечебные подходы для пациентов с биохимическими изменениями, но без клинических симптомов ВГПТ остаются неясными. Выполнять или не выполнять ПТЭ у пациентов с ХБП – спорный вопрос.

Анализ научных публикаций, приведенных в нашем обзоре, свидетельствует о том, что ПТЭ снижает летальность от различных причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, что наиболее важно, так как другие терапевтические подходы в этой ситуации не эффективны. Мы собрали максимальное количество доступных исследований, которые анализируют влияние ПТЭ как на острую, так и на долгосрочную смертность от различных причин и в первую очередь от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП и ВГПТ. Обсуждение проблемы использования кальцимиметиков и препаратов витамина Д с хирургическим лечением ВГПТ и правильная экспертиза этих наблюдений – реальный способ выбрать оптимальный метод лечения при данной патологии.

В настоящее время существуют различные подходы к выполнению ПТЭ при ВГПТ, включая эндохирургические вмешательства [79]. С одной стороны, целью подобных вмешательств является предупреждение рецидива гиперпаратиреоза путем тотального удаления гиперплазированных паращитовидных желез, с другой – профилактика послеоперационного гипопаратиреоза путем аутотрансплантации достаточного количества паратиреоидной ткани. К преимуществам «открытой» ПТЭ можно отнести хорошую визуализацию операционного поля и возможность тактильного контакта с тканями, что позволяет избежать геморрагических осложнений и повреждения возвратного гортанного нерва. При этом динамика лабораторных показателей подтверждает в большинстве случаев удовлетворительные результаты лечения, поскольку рецидива гиперпаратиреоза или гиперплазии ткани в мышцах предплечья не отмечалось [80].

В то же время в такой ситуации всегда существует возможность под местной анестезией извлечь трансплантат или разрушить его путем обкалывания этанолом под контролем ультрасонографии или сцинтиграфии [79]. Использование других анатомических областей (мышцы бедра, грудино-ключично-сосцевидная, трапецевидная, большая грудная мышца) для паратиреоидной аутотрансплантации ограничено техническими сложностями, возникающими при повторных оперативных вмешательствах в месте имплантации [81].

По литературным данным, частота развития гипопаратиреоза после тотальной ПТЭ с применением аутотрансплантации может достигать 5–8,5 % [82], что можно объяснить уремической гипокоагуляцией и возможным развитием локальных экхимозов в месте пересадки, которые, в свою очередь, ухудшают реваскуляризацию паратиреоидного трансплантата [83].

В современной нефрологии ПТЭ рассматривается как важный этап лечения, призванный улучшить продолжительность жизни пациентов, особенно при длительно проводимой диализной терапии [75, 76]. Однако остаются открытыми вопросы: когда, в какие сроки выполнять операцию; какой из методов хирургического пособия предпочтительнее; какие дополнительные методы лечения применять после полного или частичного удаления паращитовидных желез.

Приводя литературные сведения о подходах к хирургическому лечению ВГПТ, можно сделать вывод о том, что имеются определенные противоречия в отношении эффективности различных методик. Не определены оптимальные методы диагностики тяжелых форм ВГПТ, по которым устанавливаются прямые показания к ПТЭ. Нет данных о коррекции минеральных расстройств после применения различных видов ПТЭ. Очевидно лишь одно: при наступлении терминальной стадии почечной недостаточности хирургический метод лечения ВГПТ остается важной составляющей нарушений минерального обмена, так как снижает частоту осложнений и существенно продлевает жизнь пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in the Netherlands: hope for the future? / R.T. Gansevoort [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. S7–S10. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09202.x

2. K/DOQI clinical practice guidelines for kidney disease: evaluation, classification, and stratification / National Kidney Foundation // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39, N 2, suppl. 1. – P. S1–S246.

3. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey / J. Coresh [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41, N 1. – P. 1–12. https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50007

4. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab Kidney Study / S. J. Chadban [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14, suppl. 2. – P. S131– S138. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000070152.11927.4a

5. Земченков, А. Ю. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций K/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек) / А. Ю. Земченков, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 204–220.

6. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 150–264.

7. Егшатян, Л. В. Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Л. В. Егшатян. – М., 2012. – 233 л.

8. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью / А. М. Шутов [и др.] // Тер. архив. – 2009. – Т. 81, № 12. – С. 23–26.

9. Петрова, Н. Н. Концепция качества жизни у больных на заместительной почечной терапии / Н. Н. Петрова // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 9–14.

10. Нефрология : рук. для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2000. – 688 с.

11. Malluche, H. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist / H. Malluche, M. C. Faugere // Kidney Int. – 1990. – Vol. 38, N 2. – P. 193–211. https://doi.org/10.1038/ki.1990.187

12. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease / National Kidney Foundation // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 42, suppl. 3. – P. 1–202. doi https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00905-3

13. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology / R. L. Pisoni [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44, N 5, suppl. 2. – P. S7–S15. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.08.005

14. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients / D. L. Regidor [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19, N 11. – P. 2193–2203. https://doi.org/10.1681/asn.2008010014

15. Studies on the physiology of parathyroid glands. IV Renal complications of hyperparathyroidism / F. Albright [et al.] // Am. J. Med. Sci. – 1934. – Vol. 187, N 1. – P. 49–64. https://doi.org/10.1097/00000441-193401000-00006

16. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом / А. В. Борисов [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2004. – № 1. – С. 6–10.

17. Recent progress in management of secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure / T. Akizawa [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1993. – Vol. 2, N 4. – P. 558–565. https://doi.org/10.1097/00041552-199307000-00006

18. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, racedependent, and associated with cardiovascular disease/ I. H. De Boer [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13, N 11. – P. 2762–2769. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000034202.91413.eb

19. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease/ A. Levin [et al.] // Kidney Int. – 2007. – Vol. 71, N 1. – P. 31–38. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002009

20. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / E. W. Young [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67, N 3. – P. 1179–1187. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00185.x

21. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies / G. Gasparri [et al.] // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 233, N 1. – P. 65–69. https://doi.org/10.1097/00000658-200101000-00011

22. Рожинская, Л. Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности / Л. Я. Рожинская // Нефрология и диализ. – 2000. – Vol. 2, N 4. – P. 241–247.

23. Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyreoidism in nondialyzed patients with chronic renal failure / Yu. Tsukamoto [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1995. – Vol. 25, N 6. – P. 879–886. https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90570-7

24. Identification of risk factors of secondary hyperparathyreoidism undergoing longterm hemodialysis with vitamin D3 / D. Mizumoto [et al.] // Nephr. Dial. Transpl. – 1994. – Vol. 9, N 12. – P. 1751–1758. https://doi.org/10.1093/ndt/9.12.1751

25. Goodman, W. G. The use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in early renal falure / W. G. Goodman, J. W. Coburn // Ann. Rew. Med. – 1992. – Vol. 43. – P. 227–237. https://doi.org/10.1146/annurev.med.43.1.227

26. No acceleration and possibly slower progression of renal failure during calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure / G. Coen [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 1994. – Vol. 9, N 10. – P. 1520. https://doi.org/10.1093/ndt/9.10.1520a

27. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients; a randomized prospective trial / P. Herrman [et al.] // Nephron. – 1994. – Vol. 67, N 1. – P. 48–53. https://doi.org/10.1159/000187887

28. Intravenous versus oral calcitriol therapy in renal osteodystrophy: results of a prospective, pulsed and dose-comparable study / S. Mazzaferro [et al.] // Miner. Electr. Metab. – 1994. – Vol. 20, N 3. – P. 122–129.

29. Long-term high dose intravenous calcitriol therapy in end-stage renal disease patients with severe secondary hyperparatireoidism / R. Dressier [et al.] // Clin. Nephrol. – 1995. – Vol. 43 (5). – P. 324–331.

30. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // Kidney Int., Suppl. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 1–59.

31. The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002 / R. N. Foley [et al.] // JASN: J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 16, N 1. – P. 210–218. https://doi.org/10.1681/asn.2004020138

32. Reoperation for renal hyperparathyroidism / Y. Hibi [et al.] // World J. Surg. – 2002. – Vol. 26, N 10. – P. 1301–1307. https://doi.org/10.1007/s00268-002-6731-8

33. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment / L. Di Lullo [et al.] // Cardiorenal Medicine. – 2015. – Vol. 5, N 4. – P. 254–266. https://doi.org/10.1159/000435838

34. Stanbury, S. W. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism / S. W. Stanbury, G. A. Lumb, W. F. Nicholson // Lancet. – 1960. – Vol. 275, N 7128. – P. 793–798. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(60)90678-4

35. Ogg, C. S. Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism / C. S. Ogg // Br. Med. J. – 1967. – Vol. 4. – P. 331–334. https://doi.org/10.1136/bmj.4.5575.331

36. Prospective Beobachtungsstudie zur operativen Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus / S. Walgenbach [et al.] // Der Chirurg. – 1997. – Vol. 68, N 2. – P. 147–153. https://doi.org/10.1007/s001040050165

37. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) – a systematic review and meta-analysis / M. Apetrii [et al.] // PloS ONE. – 2017. – Vol. 12, N 11. – P. e0187025. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187025

38. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism / K. M. Ivarsson [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Vol. 30, N 12. – P. 2027–2033. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv334

39. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism / H. Komaba [et al.] // Kidney Int. – 2015. – Vol. 88, N 2. – P. 350–359. https://doi.org/10.1038/ki.2015.72

40. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular outcomes and survival in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A retrospective study of 50 cases prior to the calcimimetics era / G. Conzo [et al.] // BMC Surg. – 2013. – Vol. 13, suppl. 2. – P. S4. https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-s2-s4

41. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy / J. Sharma [et al.] // J. Am. College Surgeons. – 2012. – Vol. 214, N 4. – P. 400–407. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.046

42. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study / P. T. Goldenstein [et al.] // PloS ONE. – 2013. – Vol. 8, N 8. – P. e68870. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068870

43. Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism / N. Iwamoto [et al.] // J. Nephrol. – 2011. – Vol. 25, N 5. – P. 755–763. https://doi.org/10.5301/jn.5000056

44. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients / B. Kestenbaum [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66, N 5. – P. 2010–2016. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00972.x

45. Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism / A. Trombetti [et al.] // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31, N 5. – P. 1014–1021. https://doi.org/10.1007/s00268-006-0693-1

46. Parathyroidectomy associates with reduced mortality in taiwanese dialysis patients with hyperparathyroidism: evidence for the controversy of current guidelines / L.-Ch. Ho [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – Art. 19150. https://doi.org/10.1038/srep19150

47. Survival after parathyroidectomy in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism / D. Moldovan [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2015. – Vol. 47, N 11. – P. 1871–1877. https://doi.org/10.1007/s11255-015-1106-x

48. Impact of parathyroidectomy on survival among haemodialysis patients: A prospective cohort study / W. Li [et al.] // Nephrology. – 2016. – Vol. 21, N 2. – P. 133–138. https://doi.org/10.1111/nep.12564

49. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism / V. Costa-Hong [et al.] // Surgery. – 2007. – Vol. 142, N 5. – P. 699– 703. https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.06.015

50. Influence of parathyroidectomy on mortality in hemodialysis patients: a prospective observational study / B. Dussol [et al.] // Renal Failure. – 2007. – Vol. 29, N 5. – P. 579–586. https://doi.org/10.1080/08860220701392447

51. Parathyroidectomy is associated with reduced mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism / T.-L. Ma [et al.] // BioMed. Res. Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–7. https://doi.org/10.1155/2015/639587

52. Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism / H.-Ch. Lin [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2013. – Vol. 80, N 4. – P. 508–515. https://doi.org/10.1111/cen.12333

53. Massry, S. G. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia / S. G. Massry, M. Smogorzewski // Seminars Nephrol. – 1994. – Vol. 14, N 3. – P. 219–231.

54. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level / K. C. Chiu [et al.] // Metabolism. – 2000. – Vol. 49, N 11. – P. 1501–1505. https://doi.org/10.1053/meta.2000.17708

55. Secondary hyperparathyroidism and the immune system in chronic renal failure / S. G. Massry [et al.] // Seminars Nephrol. – 1991. – Vol. 11, N 2. – P. 186–201.

56. Rao, D. S. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia / D. S. Rao, M.-S. Shih, R. Mohini // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328, N 3. – P. 171–175. https://doi.org/10.1056/nejm199301213280304

57. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients [Electronic resource] / A. E. Ballinger [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – Mode of access : https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006254.pub2/full. – Date of access : 20.09.2018.

58. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis / M. Chertow [et al.] // New Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, N 26. – P. 2482–2494. https://doi.org/10.1056/nejmoa1205624

59. An assessment of cinacalcet HC1 effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism / H. H. Malluche [et al.] // Clin. Nephrol. – 2008. – Vol. 69, N 4. – P. 269–278. https://doi.org/10.5414/cnp69269

60. Lien, Y.-H. H. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism / Y.-H. H. Lien, A. L. Silva, D. Whittman // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20, N 6. – P. 1232–1237. https://doi.org/10.1093/ndt/gfh829

61. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCI on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism / J. Cunningham [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 68, N 4. – P. 1793–1800. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00596.x

62. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients / G. Block [et al.] // Kidney Int. – 2010. – Vol. 78, N 6. – P. 578–589. https://doi.org/10.1038/ki.2010.167

63. Evenepoel, P. Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease? / P. Evenepoel, M. Rodriguez, M. Ketteler // Seminars Nephrol. – 2014. – Vol. 34, N 2. – P. 151–63. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol. 2014.02.007

64. Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patients / A. Covic [et al.] // Clin. Nephrol. – 1996. – Vol. 45, N 2. – P. 104–110.

65. Abdelhadi, M. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism / M. Abdelhadi, J. Nordenström // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. – 1998. – Vol. 83, N 11. – P. 3845–3851. https://doi.org/10.1210/jc.83.11.3845

66. Parathyroidectomy can improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism / F.-F. Chou [et al.] // Arch. Surg. – 2001. – Vol. 136, N 9. – P. 1064–1068. https://doi.org/10.1001/archsurg.136.9.1064

67. Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain / S. Yano [et al.] // Hormone Metab. Res. – 2003. – Vol. 35, N 4. – P. 259–264. https://doi.org/10.1055/s-2003-39483

68. Rault, R. The effect of parathyroidectomy on hematocrit and erythropoietin dose in patients on hemodialysis / R. Rault, M. Magnone // ASAIO J. – 1996. – Vol. 42, N 2. – P. 74. https://doi.org/10.1097/00002480-199603000-00278

69. Parathyroidectomy and improving anemia / T. K. Jemcov [et al.] // Arch. Surg. – 2008. – Vol. 143, N 1. – P. 97–98. https://doi.org/10.1001/archsurg.2007.26

70. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis / T. L. Chow [et al.] // Arch. Surg. – 2007. – Vol. 142, N 7. – P. 644–648. https://doi.org/10.1001/archsurg.142.7.644

71. Restoration of impaired T-cell proliferation after parathyroidectomy in hemodialysis patients / C. Tzanno-Martins [et al.] // Nephron. – 2000. – Vol. 84, N 3. – P. 224–227. https://doi.org/10.1159/000045581

72. Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism / C. Yasunaga [et al.] // Am. J. Surg. – 1999. – Vol. 178, N 4. – P. 332–336. https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00194-4

73. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review / W. Y. van der Plas [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2017. – Vol. 32, N 11. – P. 1902–1908. https://doi.org/10.1093/ndt/gfx044

74. Tominaga, Y. Current status of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in Japan / Y. Tominaga // Clin. Kidney J. – 2008. – Vol. 1, suppl. 3. – P. iii35–iii38. https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn085

75. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study / F. Tentori [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 10, N 1. – P. 98–109. https://doi.org/10.2215/cjn.12941213

76. Rates and outcomes of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the United States / S. M. Kim [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 11, N 7. – P. 1260–1267. https://doi.org/10.2215/cjn.10370915

77. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m2): a summary document from the European Renal Best Practice Group / K. Farrington [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2017. – Vol. 32, N 1. – P. 9–16. https://doi.org/10.1093/ndt/gfw411

78. Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement / D. Goldsmith [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Vol. 30, N 5. – P. 698–700. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv050

79. Endoscopic total parathiroidectomy and partial parathiroid tissue autotransplantation for patients with secondary hyperparathiroidism: a new surgical approach / Y. Sun [et al.] // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33, N 8. –P. 1674–1679. https://doi.org/10.1007/s00268-009-0086-3

80. Результаты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза с применением паратиреоидной аутотрансплантации / А. М. Писаренко [и др.] // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 5. – С. 582–588.

81. Total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism: indications and surgical approach / S. Gourgiotis [et al.] // Hormones (Athens). – 2006. – Vol. 5, N 4. – P. 270–275. https://doi.org/10.14310/horm.2002.11192

82. Chou, F.-F. Hypoparathiroidism after total parathireoidectomy plus subcutaneous autotransplantation for secondary hyperparathiroidism – any side effects? / F.-F. Chou, S.-Y. Chi, K.-C. Hsien // World J. Surg. – 2010. – Vol. 34, N 10. – P. 2350–2354. https://doi.org/10.1007/s00268-010-0711-1

83. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors / A. Sohal [et al.] // Thromb Res. – 2006. – Vol. 118, N 3. – P. 417–422. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.03.032

References

1. Gansevoort R. T., Heij B., Stegeman C. A., Charro F. T., Nieuwenhuizen M. G., Zeeuw D., Jong P. E. Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in the Netherlands: hope for the future? *Kidney International*, 2004, vol. 66, pp. S7–S10. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09202.x

2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Disease*, 2002, vol. 39, no. 2, suppl. 1, pp. S1–S246.

3. Coresh J., Astor B. C., Greene T., Eknoyan G., Levey A. S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. *American Journal of Kidney Disease*, 2003, vol. 41, no. 1, pp. 1–12. https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50007

4. Chadban S. J., Briganti E. M., Kerr P. G., Dunstan D. W., Welborn T. A., Zimmet P. Z., Atkins R. C. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab Kidney Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, vol. 14, suppl. 2, pp. S131– S138. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000070152.11927.4a

5. Zemchenkov A. Yu., Tomilina N. A. K/DOQI addresses sources of a chronic renal failure (About the new section of Recommendations of K/DOQI about diagnostics, classification and assessment of weight of chronic diseases of kidneys). *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2004, vol. 6, no. 3, pp. 204–220 (in Russian).

6. Bikbov B. T., Tomilina N. A. Condition of replacement therapy of patients with a chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2009 (Report on data of the Russian register of replacement renal therapy). *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 150–264 (in Russian).

7. Egshatyan L. V. *Effectiveness of therapeutic and surgical treatment of a secondary hyperparathyreosis at the patients receiving replacement renal therapy by a program hemodialysis.* Ph.D. Thesis. Moscow, 2012. 233 p. (in Russian).

8. Shutov A. M., Serov V. A., Kurzina E. V., Gerdt A.M., Serova D. V. Chronic renal disease and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archive], 2009, vol. 81, no. 12, pp. 23–26 (in Russian).

9. Petrova N. N. Conception of quality of life in patients at renal replacement therapy. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2002, vol. 4, no. 1, pp. 9–14 (in Russian).

10. Tareeva I. E. (ed.). Nephrology: Manual for physicians. 2nd ed. Moscow, Meditsina Publ., 2000. 688 p. (in Russian).

11. Malluche H., Faugere M. C. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney International*, 1990, vol. 38, no. 2, pp. 193–211. https://doi.org/10.1038/ki.1990.187

12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Disease*, 2003, vol. 42, suppl. 3, pp. 1–202. doi https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00905-3

13. Pisoni R. L., Gillespie B. W., Dickinson D. M., Chen K., Kutner M. H., Wolfe R. A. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004, vol. 44, no. 5, suppl. 2, pp. S7–S15. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.08.005

14. Regidor D. L., Kovesdy C. P., Mehrotra R., Rambod M., Jing J., McAllister C. J., Wyck van D., Kopple J. D., Kalantar-Zadeh K. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *Journal of American Society of Nephrology*, 2008, vol. 19, no. 11, pp. 2193–2203. https://doi.org/10.1681/asn.2008010014

15. Albright F., Baird P. C., Cope O., Bloomberg E. Studies on the physiology of parathyroid glands. IV Renal complications of hyperparathyroidism. *American Journal of the Medical Sciences*, 1934, vol. 187, no. 1, pp. 49–64. https://doi.org/10.1097/00000441-193401000-00006

16. Borisov A. V., Mordik A. I., Borisova E. V., Ermakova I. P., Il'ina A. N., Rozhinskaya L. Ya., Shestakova M. V., Sazonova N. I., Chernova T. O. A parathyroid function and the mineral density of a bone tissue at the patients with a chronic renal failure who are on treatment by a program hemodialysis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*, 2004, no. 1, pp. 6–10 (in Russian).

17. Akizawa T., Fukagawa M., Koshikawa S., Kurokawa K. Recent progress in management of secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1993, vol. 2, no. 4, pp. 558–565. https://doi.org/10.1097/00041552-199307000-00006

18. Boer de I. H., Gorodetskaya I., Young B., Hsu C. Y., Chertow G. M. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, racedependent, and associated with cardiovascular disease. *Journal of American Society of Nephrology*, 2002, vol. 13, no. 11, pp. 2762–2769. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000034202.91413.eb

19. Levin A., Bakris G. L., Molitch M., Smulders M., Tian J., Williams L. A., Andress D. L. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International*, 2007, vol. 71, no. 1, pp. 31–38. https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002009

20. Young E. W., Albert J. M., Satayathum S., Goodkin D. A., Pisoni R. L., Akiba T., Akizawa T., Kurokawa K., Bommer J., Piera L., Port F. K. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney International*, 2005, vol. 67, no. 3, pp. 1179–1187. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00185.x

21. Gasparri G., Camandona M., Abbona G. C., Papotti M., Jeantet A., Radice E., Mullineris B., Dei Poli M. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Annals of Surgery*, 2001, vol. 233, no. 1, pp. 65–69. https://doi.org/10.1097/00000658-200101000-00011

22. Rozhinskaya L. Ya. Secondary hyperparathyreosis and renal osteopathies in patients with chronic renal failure. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2000, vol. 2, no. 4. pp. 241–247 (in Russian).

23. Tsukamoto Y., Moriya R., Nagaba Y., Morishita T., Izumida I., Okubo M. Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyreoidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases: the Official Journal of the National Kidney Foundation*, 1995, vol. 25, no. 6, pp. 879–886. https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90570-7

24. Mizumoto D., Watanabe Y., Fukuzawa Y., Yuzawa Y., Yamazaki C. Identification of risk factors of secondary hyperparathyreoidism undergoing longterm hemodialysis with vitamin D3. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1994, vol. 9, no. 12, pp. 1751–1758. https://doi.org/10.1093/ndt/9.12.1751

25. Goodman W. G., Coburn J. W. The use of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in early renal falure. *Annual Review of Medicine*, 1992, vol. 43, pp. 227–237. https://doi.org/10.1146/annurev.med.43.1.227

26. Coen G., Mazzaferro S., Manni M., Fondi G., Perruzza I., Pasquali M., Taggi F. No acceleration and possibly slower progression of renal failure during calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1994, vol. 9, N 10, p. 1520. https://doi.org/10.1093/ndt/9.10.1520a

27. Herrman P., Ritz E., Schmidt-Gauk H., Schäfer I., Geyer J., Nonnast-Daniel B., Koch K.-M., Weber U., Hörl W., Haas-Wörle A., Kühn K., Bierther B., Schneider P. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients; a randomized prospective trial. *Nephron*, 1994, vol. 67, no. 1, pp. 48–53. https://doi.org/10.1159/000187887

28. Mazzaferro S., Pasquali M., Ballanti P., Bonucci E., Sanza P. D., Sardella D., Taggi F., Coen G. Intravenous versus oral calcitriol therapy in renal osteodystrophy: results of a prospective, pulsed and dose-comparable study. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 1994, vol. 20, no. 3, pp. 122–129.

29. Dressler R., Laut J., Lynn R. I., Ginsberg N. Long-term high dose intravenous calcitriol therapy in end-stage renal disease patients with severe secondary hyperparatireoidism. *Clinical Nephrology*, 1995, vol. 43 (5), pp. 324–331.

30. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1–59.

31. Foley R. N., Li S., Liu J., Gilbertson D. T., Chen Sh. C., Collins A. J. The fall and rise of parathyroidectomy in U. S. hemodialysis patients, 1992 to 2002. *JASN: Journal of the American Society of Nephrology*, 2004, vol. 16, no. 1, pp. 210–218. https://doi.org/10.1681/asn.2004020138

32. Hibi Y., Tominaga Y., Sato T., Katayama A., Haba T., Uchida K., Ichimori T., Numano M., Tanaka Y., Takagi H., Imai T., Funahashi H., Nakao A. Reoperation for renal hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*, 2002, vol. 26, no. 10, pp. 1301–1307. https://doi.org/10.1007/s00268-002-6731-8

33. Di Lullo L., Gorini A., Russo D., Santoboni A., Ronco C. Left Ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Medicine*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 254–266. https://doi.org/10.1159/000435838

34. Stanbury S. W., Lumb G. A., Nicholson W. F. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet (London, England)*, 1960, vol. 275, no. 7128, pp. 793–798. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(60)90678-4

35. Ogg C. S. Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism. *British Medical Journal*, 1967, vol. 4, pp. 331–334. https://doi.org/10.1136/bmj.4.5575.331

36. Walgenbach S., Hommel G., Bernhard G., Köhler H., Wandel E., Gohlke F., Junginger T. Prospective Beobachtungsstudie zur operativen Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus. *Chirurg*, 1997, vol. 68, no. 2, pp. 147–153. https://doi.org/10.1007/s001040050165

37. Apetrii M., Goldsmith D., Nistor I., Siriopol D., Voroneanu L., Scripcariu D., Vervloet M., Covic A. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) – a systematic review and meta-analysis. *PloS ONE*, 2017, vol. 12, no. 11, p. e0187025. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187025

38. Ivarsson K. M., Akaberi S., Isaksson E., Reihnér E., Rylance R., Prütz K. G., Clyne N., Almquist M. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015, vol. 30, no. 12, pp. 2027–2033. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv334

39. Komaba H., Taniguchi M., Wada A., Iseki K., Tsubakihara Y., Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*, 2015, vol. 88, no. 2, pp. 350–359. https://doi.org/10.1038/ki.2015.72

40. Conzo G., Perna A. F., Savica V., Palazzo A., Pietra C. D., Ingrosso D., Satta E., Capasso G., Santini L., Docimo G. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular outcomes and survival in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A retrospective study of 50 cases prior to the calcimimetics era. *BMC Surgery*, 2013, vol. 13, suppl. 2, p. S4. https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-s2-s4

41. Sharma J., Raggi P., Kutner N., Bailey J., Zhang R., Huang Y., Herzog Ch. A., Weber C. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *Journal of the American College of Surgeons,* 2012, vol. 214, no. 4, pp. 400–407. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.046

42. Goldenstein P. T., Elias R. M., de Freitas do Carmo L. P., Coelho F. O., Magalhães L. P., Antunes G. L., Custódio M. R., de Menezes Montenegro F. L., Titan S. M., Jorgetti V., Affonso Moysés R. M. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PloS ONE*, 2013, vol. 8, no. 8, p. e68870. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068870

43. Komaba H., Taniguchi M., Wada A., Iseki K., Tsubakihara Y., Fukagawa M. Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Journal of Nephrology*, 2011, vol. 25, no. 5, pp. 755–763. https://doi.org/10.5301/jn.5000056

44. Kestenbaum B., Andress D. L., Schwartz S. M., Gillen D. L., Seliger S. L., Jadav P. R., Sherrard D. J., Stehman-Breen C. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney International*, 2004, vol. 66, no. 5, pp. 2010–2016. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00972.x

45. Trombetti A., Stoermann C., Robert J. H., Herrmann F. R., Pennisi P., Martin P.-Y., Rizzoli R. Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*, 2007, vol. 31, no. 5, pp. 1014–1021. https://doi.org/10.1007/s00268-006-0693-1

46. Ho L. Ch., Hung S. Y., Wang H. H., Kuo T. H., Chang Y. T., Tseng C. C., Wu J. L., Li C. Y., Wang J. D., Tsai Y. S., Sung J. M. Parathyroidectomy associates with reduced mortality in taiwanese dialysis patients with hyperparathyroidism: evidence for the controversy of current guidelines. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, art. 19150. https://doi.org/10.1038/srep19150

47. Moldovan D., Racasan S., Kacso I. M., Rusu C., Potra A., Bondor C., Patiu I. M., Gherman-Căprioară M. Survival after parathyroidectomy in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *International Urology and Nephrology*, 2015, vol. 47, no. 11, pp. 1871–1877. https://doi.org/10.1007/s11255-015-1106-x

48. Li W., Zhang M., Du S., Yu Y., Liu J., Zhang L., Yao L. Impact of parathyroidectomy on survival among haemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrology*, 2016, vol. 21, no. 2, pp. 133–138. https://doi.org/10.1111/nep.12564

49. Costa-Hong V., Jorgetti V., Gowdak L. H., Moyses R. M., Krieger E. M., De Lima J. J. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery*, 2007, vol. 142, no. 5, pp. 699–703. https://doi.org/10.1016/j.surg.2007.06.015

50. Dussol B., Morand P., Martinat C., Lombard E., Portugal H., Brunet Ph., von Berland Y. Influence of parathyroidectomy on mortality in hemodialysis patients: a prospective observational study. *Renal Failure*, 2007, vol. 29, no. 5, pp. 579–586. https://doi.org/10.1080/08860220701392447

51. Ma T.-L., Hung P.-H., Jong I.-Ch., Hiao Ch.-Y., Hsu Y.-H., Chiang P.-Ch., Guo Y.-R., Hung K.-Y. Parathyroidectomy is associated with reduced mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BioMed Research International*, 2015, vol. 2015, pp. 1–7. https://doi.org/10.1155/2015/639587

52. Lin H.-Ch., Chen Ch.-L., Lin H.-S., Chou K.-J., Fang H.-Ch., Liu S.-I., Hsu Ch.-Y., Huang W.-Ch., Huang Ch.-W., Huang Ch. K., Chang T.-Y., Chang Y.-T., Lee P.-T. Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Endocrinology*, 2013, vol. 80, no. 4, pp. 508–515. https://doi.org/10.1111/cen.12333

53. Massry S. G., Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Seminars in Nephrology*, 1994, vol. 14, no. 3, pp. 219–231.

54. Chiu K. C., Chuang L.-M., Lee N. P., Ryu J. M., McGullam J. L., Tsai G. P., Saad M. F. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism*, 2000, vol. 49, no. 11, pp. 1501–1505. https://doi.org/10.1053/meta.2000.17708

55. Massry S. G., Alexiewicz J. M., Gaciong Z., Klinger M. Secondary hyperparathyroidism and the immune system in chronic renal failure. *Seminars in Nephrology*, 1991, vol. 11, no. 2, pp. 186–201.

56. Rao D. S., Shih M.-S., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *New England Journal of Medicine*, 1993, vol. 328, no. 3, pp. 171–175. https://doi.org/10.1056/nejm199301213280304

57. Ballinger A. E., Palmer S. C., Nistor I., Craig J. C., Strippoli G. F. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Available at: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006254.pub2/full (accessed 20.09.2018).

58. Chertow G. M., Block G. A., Correa-Rotter R., Drüeke T. B., Floege J., Goodman W. G., Herzog C. A., Kubo Y., London G. M., Mahaffey K. W., Mix T. C., Moe S. M., Trotman M. L., Wheeler D. C., Parfrey P. S. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 367, no. 26, pp. 2482–2494. https://doi.org/10.1056/nejmoa1205624

59. Malluche H. H., Monier-Faugere M.-C., Wang G, Frazão O. J. M., Charytan C., Coburn J. W., Coyne D. W., Kaplan M. R., Baker N., McCary L. C., Turner S. A., Goodman W. G. An assessment of cinacalcet HC1 effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Nephrology*, 2008, vol. 69, no. 4, pp. 269–278. https://doi.org/10.5414/cnp69269

60. Lien Y.-H. H., Silva A. L., Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005, vol. 20, no. 6, pp. 1232–1237. https://doi.org/10.1093/ndt/gfh829

61. Cunningham J., Danese M., Olson K., Klassen P., Chertow G. M. Effects of the calcimimetic cinacalcet HC1 on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*, 2005, vol. 68, no. 4, pp. 1793–1800. https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00596.x

62. Block G. A., Zaun D., Smits G., Persky M., Brillhart S., Nieman K., Liu J., St Peter W. L. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney International*, 2010, vol. 78, no. 6, pp. 578–589. https://doi.org/10.1038/ki.2010.167

63. Evenepoel P., Rodriguez M., Ketteler M. Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease? *Seminars in Nephrology*, 2014, vol. 34, no. 2, pp. 151–163. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.02.007

64. Covic A., Goldsmith D. J., Georgescu G., Venning M. C., Ackrill P. Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, 1996, vol. 45, no. 2, pp. 104–110.

65. Abdelhadi M., Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 1998, vol. 83, no. 11, pp. 3845–3851. https://doi.org/10.1210/jc.83.11.3845

66. Chou F.-F., Chen J.-B., Lee Ch.-H., Chen S.-H., Sheen-Chen S.-M. Parathyroidectomy can improve bone mineral density in patients with symptomatic secondary hyperparathyroidism. *Archives of Surgery*, 2001, vol. 136, no. 9, pp. 1064–1068. https://doi.org/10.1001/archsurg.136.9.1064

67. Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T., Yamaguchi T., Hattori T., Sekita K.-I., Kaji H., Hattori S., Kobayashi A., Chihara K. Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Hormone and Metabolic Research*, 2003, vol. 35, no. 4, pp. 259–264. https://doi.org/10.1055/s-2003-39483

68. Rault R., Magnone M. The effect of parathyroidectomy on hematocrit and erythropoietin dose in patients on hemodialysis. *ASAIO Journal*, 1996, vol. 42, no. 2, p. 74. https://doi.org/10.1097/00002480-199603000-00278

69. Jemcov T. K., Petakov M., Bogdanovic A., Djukanovic L., Lezaic V. D. Parathyroidectomy and improving anemia. *Archives of Surgery*, 2008, vol. 143, no. 1, pp. 97–98. https://doi.org/10.1001/archsurg.2007.26

70. Chow T.-L., Chan T. T.-F., Ho Y.-W., Lam S.-H. Improvement of anemia after parathyroidectomy in Chinese patients with renal failure undergoing long-term dialysis. *Archives of Surgery*, 2007, vol. 142, no. 7, pp. 644–648. https://doi.org/10.1001/archsurg.142.7.644

71. Tzanno-Martins C., Futata E., Jorgetti V., Duarte A. J. S. Restoration of impaired T-cell proliferation after parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Nephron*, 2000, vol. 84, no. 3, pp. 224–227. https://doi.org/10.1159/000045581

72. Yasunaga C., Nakamoto M., Matsuo K., Nishihara G., Yoshida T., Goya T. Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *American Journal of Surgery*, 1999, vol. 178, no. 4, pp. 332–336. https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00194-4

73. Van der Plas W. Y., Dulfer R. R., Engelsman A. F., Vogt L., de Borst M. H., van Ginhoven T. M., Kruijff S. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017, vol. 32, N 11, pp. 1902–1908. https://doi.org/10.1093/ndt/gfx044

74. Tominaga Y. Current status of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in Japan. *Clinical Kidney Journal*, 2008, vol. 1, suppl. 3, pp. iii35–iii38. https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn085

75. Tentori F., Wang M., Bieber B. A., Karaboyas A., Li Y., Jacobson S. H., Andreucci V. E., Fukagawa M., Frimat L., Mendelssohn D. C., Port F. K., Pisoni R. L., Robinson B. M. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014, vol. 10, no. 1, pp. 98–109. https://doi.org/10.2215/cjn.12941213

76. Kim S. M., Long J., Montez-Rath M. E., Leonard M. B., Norton J. A., Chertow G. M. Rates and outcomes of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, vol. 11, no. 7, pp. 1260–1267. https://doi.org/10.2215/cjn.10370915

77. Farrington K., Covic A., Nistor I., Aucella F., Clyne N., De Vos L., Findlay A., Fouque D., Grodzicki T., Iyasere O., Jager K. J., Joosten H., Macias J. F., Mooney A., Nagler E., Nitsch D., Taal M., Tattersall J., Stryckers M., van Asselt D., Van den Noortgate N., van der Veer S., van Biesen W. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m^2): a summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2017, vol. 32. no. 1, pp. 9–16. https://doi.org/10.1093/ndt/gfw411

78. Goldsmith D., Covic A., Vervloet M., Cozzolino M., Nistor I. Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015, vol. 30, no. 5, pp. 698–700. https://doi.org/10.1093/ndt/gfv050

79. Sun Y., Cai H., Bai J., Zhao H., Miao Y. Endoscopic total parathiroidectomy and partial parathiroid tissue autotransplantation for patients with secondary hyperparathiroidism: a new surgical approach. *World Journal of Surgery*, 2009, vol. 33, no. 8, pp. 1674–1679. https://doi.org/10.1007/s00268-009-0086-3

80. Pisarenko A. M., Demidchik Yu. E., Il'inchik O. V., Khryshchanovich V. Ya., Kozlovskaya A. N., Kendenkov O. I., Balashova D. G. The surgical treatment results of secondary hyperparathyroidism with parathyroid autotransplantation application. *Novosti khirurgii* [Surgery news], 2014, vol. 22, no. 5, pp. 582–588 (in Russian).

81. Gourgiotis S., Moustafellos P., Stratopoulos C., Vougas V., Drakopoulos S., Hadjiyannakis E. Total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism: indications and surgical approach. *Hormones (Athens)*, 2006, vol. 5, no. 4, pp. 270–275. https://doi.org/10.14310/horm.2002.11192

82. Chou F. F., Chi S. Y., Hsien K. C. Hypoparathiroidism after total parathireoidectomy plus subcutaneous autotransplantation for secondary hyperparathiroidism – any side effects? *World Journal of Surgery*, 2010, vol. 34, no. 10, pp. 2350–2354. https://doi.org/10.1007/s00268-010-0711-1

83. Sohal A. S, Gangji A. S., Crowther M. A., Treleaven D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thrombosis Research*, 2006, vol. 118, no. 3, pp. 417–422. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.03.032

Информация об авторе

Писаренко Артур Михайлович – заведующий отделением. Минский городской клинический онкологический диспансер (пр. Независимости, 64, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: a.pisarenko@tut.by

Information about the author

Artur M. Pisarenka – Head of the Department. Minsk City Clinical Oncology Dispensary (64, Nezavisimosti Ave., Minsk, 220013, Republic of Belarus). E-mail: a.pisarenko@tut.by

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 577.218:577.124/125
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-483-492

Поступила в редакцию 22.12.2017
Received 22.12.2017

О. Е. Полулях, Е. И. Калиновская, А. А. Басалай

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

РЕГУЛЯТОРНЫЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Аннотация. Приведен обзор литературных данных о роли микроРНК в биологических процессах, ассоциированных с развитием ожирения. Описаны современные представления о микроРНК, их биогенезе и функции в образовании жировой ткани, метаболизме липидов и углеводов. Рассмотрены возможности использования микроРНК для разработки новых терапевтических подходов в лечении ожирения и связанных с ним осложнений, а также в качестве биомаркеров различных патологических процессов, обусловленных нарушением обмена веществ в организме.

Ключевые слова: микроРНК, ожирение, адипогенез, биомаркеры, адипоциты

Для цитирования: Полулях, О. Е. Регуляторный и терапевтический потенциал при ожирении / О. Е. Полулях, Е. И. Калиновская, А. А. Басалай // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 483–492. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-483-492

O. E. Poluliakh, E. I. Kalinovskaya, A. A. Basalai

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

REGULATORY AND THERAPEUTIC POTENTIAL FOR OBESITY

Abstract. A literature review about the role of microrna in biological processes associated with .obesity was completed. Modern ideas about micrornas, their biogenesis and their role in the formation of adipose tissue, glucose and lipid metabolism were described. The possibilities of using microRNA as new biomarkers and therapeutic targets for development of anti-obesity drugs were considered.

Keywords: microRNA, obesity, adipogenesis, biomarkers, adipocytes

For citation: Poluliakh O. E., Kalinovskaya E. I., Basalai A. A. Regulatory and therapeutic potential for obesity. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 483–492 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-483-492

Введение. Во всем мире все большую актуальность приобретает проблема ожирения, ассоциированного с высоким риском развития хронических заболеваний. Понимание молекулярных основ адипогенеза и процессов, происходящих в жировой ткани, является важным для идентификации новых биомаркеров и терапевтических подходов в борьбе с лишним весом. Результаты последних исследований показывают, что при ожирении в жировой ткани происходит изменение экспрессии микроРНК, которые играют регуляторную роль в процессах дифференцировки адипоцитов, метаболизме липидов и углеводов [1, 2].

По данным ВОЗ, более чем 1,9 млрд взрослых людей в мире имеют избыточный вес, из них около 650 млн страдают ожирением. В Республике Беларусь, по данным на 2014 г., избыточный вес имело 57,4 % взрослого населения, из них 24,3 % страдали ожирением. По прогнозу ВОЗ, эти цифры будут расти и к 2030 г. ожидается, что 22 % белорусских мужчин и 40 % женщин будут страдать от лишнего веса [3].

Ожирение является фактором риска развития многих хронических заболеваний, таких как сахарный диабет II типа, патологии сердечно-сосудистой системы, злокачественные процессы. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных основ ожирения, лечение не всегда приводит к желаемому результату и сопряжено с рядом побочных эффектов [4]. Огромный интерес исследователей вызвало недавнее открытие малых некодирующих молекул РНК (миРНК, miRNA), способных посттранскрипционно регулировать тысячи генов. Эти молекулы могут быть использованы как для ранней диагностики, так и в терапевтических целях (лечение

© Полулях О. Е., Калиновская Е. И., Басалай А. А., 2018

ряда сердечно-сосудистых и злокачественных заболеваний, сахарного диабета II типа и ожирения) [1, 2].

Ожирение. Ожирение характеризуется увеличением жировой массы и запасов энергии в жировой ткани, что часто сопровождается воспалением, развитием инсулинорезистентности и другими осложнениями [5]. По своей природе ожирение является полиэтиологическим заболеванием. В его развитии задействованы генетические механизмы, факторы внешней среды и эндокринные нарушения. К последним относятся нарушение работы гипоталамуса, гипофункция щитовидной железы, гиперинсулинемия, дисбаланс половых гормонов. Контролировать отложение жиров способна также сама жировая ткань, поскольку она является эндокринным органом и способна продуцировать большое количество сигнальных веществ, к которым можно отнести гормоны (лептин, адипонектин, резистин, висфатин, эстрогены, ангиотензин), цитокины (интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО-α), трансформирующий фактор роста), внеклеточные матриксные белки, белки острой фазы и др. Генетические механизмы обусловлены экспрессией определенных генов, контролирующих аппетит и обмен веществ в организме. Однако один и тот же генетический код может считываться по-разному, в зависимости от влияния внешней среды и опосредующих это влияние эпигенетических факторов. К таким факторам относят миРНК.

МиРНК. МиРНК представляют собой класс коротких (19–22 нуклеотида) некодирующих РНК, которые принимают участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Они способны комплементарно спариваться с участками мРНК, что ингибирует их трансляцию либо приводит к деградации самой мРНК. МиРНК регулируют экспрессию не менее 30 % белок-кодирующих генов. Использование биоинформационных технологий дало возможность предположить наличие в белок-кодирующих генах человека около 45 тыс. возможных участков связывания миРНК, многие из которых еще предстоит валидизировать экспериментально [6]. На сегодняшний день известен ряд миРНК, которые по-разному экспрессируются в жировой ткани людей в зависимости от наличия у них ожирения. При этом уровень экспрессии одних миРНК увеличивается, а других уменьшается. Представленные в таблице данные о роли этих миРНК в развитии ожирения иллюстрируют, что функции далеко не всех из них на данный момент выяснены.

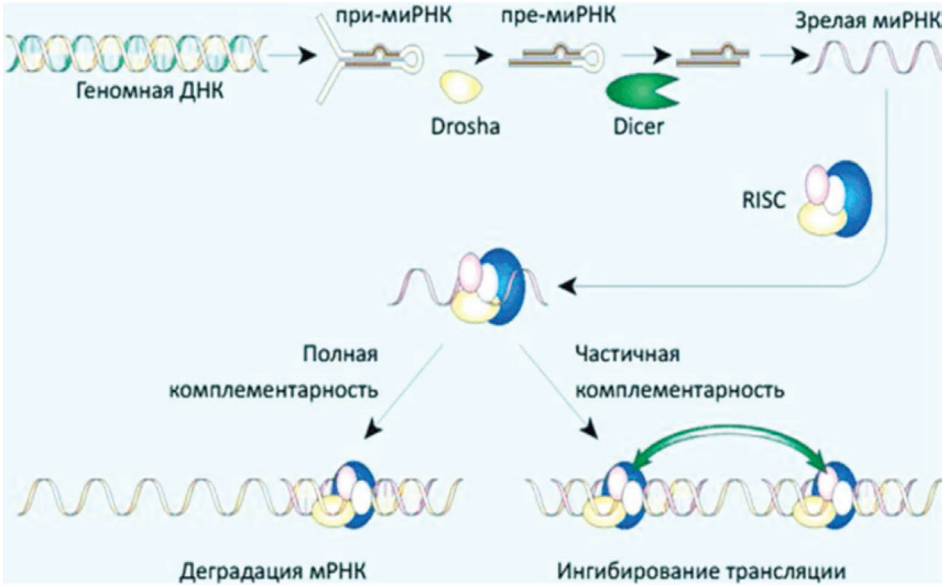
Биогенез и процессинг миРНК. Большинство (61 %) генов миРНК расположено в области интронов белок-кодирующих генов, однако в некоторых случаях они локализуются в области экзонов или межгенных областях. МиРНК транскрибируются с генов миРНК с помощью РНК-полимеразы II или III. При этом образуются длинные первичные миРНК (при-миРНК), которые впоследствии подвергаются воздействию комплекса белковых молекул: Drosha и DGCR8 у позвоночных и Drosha и Pasha у беспозвоночных. Pasha содержит домен для связывания двухспиральной РНК (dsRBD). В результате при-миРНК разрезаются на предшественники миРНК с ориентировочно 70-нуклеотидной стеблепетлевой структурой (пре-миРНК). Предшественники миРНК с вторичной структурой транспортируются в цитоплазму транспортером экспортин 5. Этот процесс происходит с затратой энергии гуанозинтрифосфата (ГТФ) при участии ГТФ-связывающего белка RAN-GTP. В цитоплазме пре-миРНК процессируются в 19–24-нуклеотидные двухцепочечные микроРНК с помощью фермента РНКазы III, названного Dicer. После этого зрелые последовательности микроРНК поступают в РНК-индуцируемый заглушающий комплекс (RISC) и воздействуют на экспрессию отдельных генов (см. рисунок). Последовательность противоположной цепи микроРНК разрушается с помощью пока не известных механизмов [8].

Регулирование процессинга миРНК осуществляется на транскрипционном и посттранскрипционном уровне. На уровне транскрипции процессинг контролируется белками, способными связываться с генами миРНК. Например, белки SMAD связываются с участком генома, кодирующего miR-21, и тем самым супрессируют транскрипцию miR-21 [9]. На посттранскрипционном уровне миРНК регулируются РНК-связывающими белками. Например, hnRNP-A1 (гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A1) способен связываться с pre-miR-18a и блокировать ее дальнейший процессинг с помощью Drosha [10]. Кроме того, РНК-связывающие белки могут разрывать целевые участки миРНК. Например, DND1 (от англ. *Dead end 1*) может связываться с 3′UTR участком миРНК, блокируя ее связывание с мРНК, а значит, и опосредованную ею репрессию трансляции

МиРНК, экпрессия которых изменяется в белой жировой ткани людей при ожирении [7]

MyrRNA, the expression of which changes in the white fat tissue of people with obesity [7]

Исследование	Вид жировых отложений	миРНК с повышенным уровнем экспрессии	миРНК с пониженным уровнем экспрессии	Функция в адипоцитах
H. M. Heneghan с соавт. (2011)	Висцеральные	–	miR-17-5, miR-132	miR-132 регулирует иммунный ответ
R. Martinelli с соавт. (2010)	Подкожные	miR-519d	miR-150, miR-659	Не установлено
F. J. Ortega с соавт. (2010)	Подкожные	miR-99a, miR-199a-5p, miR-125b, miR-221, miR-1229	miR-130b, miR-139-5p, miR-185, miR-484	Не установлено
J. R. Keller с соавт. (2011)	Подкожные	miR-21	miR-143	Не установлено
E. Arner с соавт. (2012)	Подкожные	miR-222, miR-342-3p	Let-7a, let-7d, let-7i, miR-16, miR-26a, miR-30c, miR-92a, miR-126, miR-139-5p, miR-143, miR-145, miR-151-5p, miR-193a-5p, miR-193b, miR-197, miR-484-5p, miR-378, miR-652	Let-7d, miR-26a, miR-30c, miR-145, miR-193 и miR-652 регулируют липолиз. Некоторые из этих миРНК регулируют продукцию CCL2 и ФНО-α. MiR-143, miR-145 и miR-378 влияют на дифференцировку адипоцитов
A. Meerson с соавт. (2013)	Подкожные	miR-221	miR-193a-3p, miR193b-5p	Не установлено
V. Capobianco с соавт. (2012)	Висцеральные	–	miR-141, miR-520	miR-141 и miR-520e регулируют метаболизм глюкозы
W. C. Chou с соавт. (2013)	Висцеральные	–	miR-221	Не установлено
M. Diawara с соавт. (2014)	Подкожные и висцеральные	–	miR-125a	Не установлено
F. Oger с соавт. (2014)	Висцеральные	–	miR-200a, miR-200b	Не установлено
L. Chen с соавт. (2014)	Подкожные и висцеральные	miR-146b	–	Не установлено



Биогенез и механизм действия микроРНК (https://biomolecula.ru/articles/obo-vsekh-rnk-na-svete-bolshikh-i-malykh)

Biogenesis and the mechanism of microRNA (https://biomolecula.ru/articles/obo-vsekh-rnk-na-svete-bolshikh-i-malykh)

генов [11]. Изменения в белках Drosha и Dicer также могут вызывать существенное снижение количества зрелых миРНК и ассоциироваться с развитием злокачественных опухолей [12]. Таким образом, имеется большое количество данных о том, что экспрессия микроРНК регулируется множеством факторов.

Участие миРНК в адипогенезе. Первые доказательства участия миРНК в адипогенезе и метаболизме липидов были обнаружены при изучении генома дрозофилы. Xu с соавт. [13] установили, что у дрозофил делеция miR-14 вызывает увеличение жировых капель в адипоцитах, повышение общего содержания триглицеридов и диацилглицерола. Последующие исследования группы ученых под руководством A. A. Teleman [14] показали, что мутантные по гену miR-278 дрозофилы имели повышенный уровень глюкозы в крови, несмотря на увеличенную продукцию инсулина. На основании этого было сделано предположение о том, что дефицит miR-278 может привести к развитию инсулинорезистентности. Тем не менее, в дальнейшем гомологи этих микроРНК у человека не были найдены, поэтому последующих исследований в отношении людей с ожирением не проводили.

Очередные убедительные доказательства роли миРНК в адипогенезе были получены в результате исследований на клетках млекопитающих. Чтобы изучить функцию миРНК, потенциально способных оказывать регуляторное действие в этом процессе, Esau с соавт. [15] трансфицировали антисмысловые олигонуклеотиды 86 миРНК человека в культуру первичных преадипоцитов. Было выяснено, что блокирование miR-143 приводит к ингибированию всех 5 адипогенных маркеров (GLUT4, HSL, FABPaP2, PPAR-γ2, ERK5) по меньшей мере на 40 %. Дальнейшие исследования показали, что экспрессия miR-143 достоверно повышена в процессе дифференцировки преадипоцитов, что подтвердило ее важную проадипогенную роль в модуляции адипогенеза.

К группе миРНК, оказывающих стимулирующее действие на процесс созревания жировых клеток, относятся также miR-103 и miR-107, которые воздействуют на мРНК генов, вовлеченных в клеточный метаболизм ацетил-КоА и липидов. Эти миРНК регулируют активность пантотенат киназы, активирующей пантотеновую кислоту, что необходимо для синтеза коэнзима А. В эксперименте эктопическая экспрессия miR-103 в 3T3-L1 мышиных преадипоцитах усиливает адипогенез, что проявляется как увеличением содержания адипогенных маркеров, таких как PPAR-γ и FABP4, так и повышенным накоплением триглицеридов на ранних стадиях [16]. Xie с соавт. [17] предположили, что возможными потенциальными мишенями для miR-103 будут являться мРНК ряда антиадипогенных факторов, таких как ARNT, FZD1 и RUNX1T1/ETO/MTG8, уровень которых обычно понижен при адипогенезе. Стимулирующее действие на адипогенез оказывает также miR-378/378*. Gerin с соавт. [18], изучив мезенхимальные стволовые клетки линии ST2, установили, что при повышенной экспрессии miR-378/378* размер жировых капель увеличивается, а при нокдауне этих миРНК накопление триглицеридов снижается. Кроме того, экспрессия miR-378/378* высоко индуцированна во время дифференцировки преадипоцитов. Следовательно, использование ингибиторов miR-378/378* даст возможность замедлить процесс дифференцировки как мультипотентных МСК, так и преадипоцитов и, таким образом, сократить пул зрелых адипоцитов с запасами жира.

В процессе образования жира задействовано большое количество сигнальных путей. Например, инсулин и костный морфогенетический белок 2 (BMP2) стимулируют этот процесс, а белки семейства Wnt и трансформирующий фактор роста β (TGF-β) – подавляют [19]. Следовательно, миРНК, активирующие или ингибирующие эти сигнальные пути, также способны оказывать влияние на адипогенез. Kennel с соавт. [20] обнаружили, что miR-8 является негативным регулятором системы Wnt у дрозофил, а miR-200 (ее гомолог у млекопитающих) стимулирует образование жира.

Поскольку клональная экспансия преадипоцитов является ключевым событием ранних этапов липогенеза, миРНК, влияющие на этот процесс, имеют большое значение. Wang с соавт. [21] показали, что кластер miR-17/92 (miR-17-5p, miR-17-3p, miR-18, miR-19b и miR-20) инициирует клеточную пролиферацию на ранних стадиях клональной экспансии в 3T3-L1 клеточной линии преадипоцитов. Кроме того, наблюдается повышенная экспрессия этих миРНК при гормональ-

ной стимуляции, что ускоряет дифференцировку адипоцитов. Свое действие miR-17/92 осуществляют, подавляя на трансляционном уровне белки Rb2 и p130, являющиеся негативными регуляторами клеточной дифференцировки. Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом II типа и ожирением экспрессия miR-17/92 в крови и жировой ткани сальника снижена по сравнению с таковой у здоровых лиц.

К миРНК, вовлеченным в процесс клональной экспансии, относятся также миРНК семейства let-7, известные как регуляторы клеточной пролиферации и дифференцировки у представителей разных видов. Они обнаружены в поджелудочной железе и жировой ткани. Экспрессия Let-7 снижается на начальных стадиях дифференцировки адипоцитов и повышается на поздних, ингибируя клональную экспансию преадипоцитов. Свое действие Let-7 осуществляют путем угнетения негистоновых белков (HMGA2), являющихся основными компонентами энханцеосом. Выявлено, что у мышей с дефицитом HMGA2 количество жировой ткани снижено [22]. Вместе с тем имеются данные, которые свидетельствуют об участии миРНК семейства Let-7 в регулировании инсулиночувствительности и метаболизма глюкозы [23, 24].

Супрессорной активностью в отношении адипогенеза обладает также miR-27. Она подавляет экспрессию генов *PPAR-γ* и *C/EBPα* – двух ведущих транскрипционных регуляторов адипогенеза. В культуре зрелых адипоцитов мышей с ожирением выявлен более низкий уровень miR-27a, чем у мышей с нормальным весом, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между снижением экспрессии miR-27a и гипертрофией адипоцитов. Результаты этих наблюдений дают основание полагать, что miR-27a может оказаться полезной в разработке препаратов, имеющих антиадипогенный эффект. Потенциально имитаторы miR-27a могут быть использованы в качестве регуляторов пролиферации преадипоцитов. Однако следует учитывать, что супрессия дифференцировки и пролиферации адипоцитов может привести к снижению депонирования липидов в жировой ткани и накоплению их в печени и скелетной мускулатуре с последующим развитием инсулинорезистентности и стеатоза [25].

Интересным является тот факт, что повышение экспрессии проадипогенных микроРНК (miR-143, miR-103, miR-17-92) без гормональной стимуляции не приводит к индукции адипогенеза [17, 21]. Впрочем, и ингибирование miR-27 с помощью антисмысловых олигонуклеотидов также не является достаточным для стимулирования образования жировых клеток.

Инсулин играет ключевую роль в процессе образования жировых клеток. Он действует преимущественно посредством передачи сигналов через инсулиновый рецептор и рецептор инсулиноподобного фактора роста-1. Фибробласты и предшественники бурых жировых клеток, не экспрессирующие этот рецептор, неспособны к адипогенной дифференцировке. «Выключение» субстратов инсулинового рецептора (IRS) и ингибирование активности киназ PI3K, Akt1 или Akt2 приводит к снижению адипогенной дифференцировки, а двойной нокаут по Irs1 и Irs2 – к его полному блокированию [26]. Многие микроРНК способны негативно регулировать дифференцировку адипоцитов, оказывая воздействие на инсулиновую сигнализацию. На 3T3-L1 клеточной линии адипоцитов обнаружено, что miR-320 и miR-29 снижают активность инсулина, воздействуя на PI3K и Akt. Однако пока остается невыясненным, могут ли они при этом влиять на адипогенез. Tang с соавт. [27] обнаружили значительное снижение экспрессии miR-31 и miR-326 в процессе адипогенной дифференцировки стволовых клеток жировой ткани. С помощью биоинформационных технологий было выявлено, что в качестве целевых генов для miR-31 можно рассматривать гены, кодирующие фосфоинозитид-3-киназу класса 2, альфа полипетид PIK3C2A и C/EBPα, а для miR-326 – гены *RASSF1* и *AAK1*. Экспрессия этих целевых генов непосредственно связана с адипогенной дифференцировкой.

Экстрацеллюлярные факторы, влияющие на экспрессию миРНК в адипоцитах. Часто ожирение ассоциируется с хроническим воспалением и выделением провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО-α, ответственных за возникновение дисфункции адипоцитов и связанных с этим метаболических нарушений, включая развитие инсулинорезистентности. Выделяемый адипоцитами ФНО-α ингибирует дифференцировку преадипоцитов, внося свой вклад в процесс накопления жира в печени и скелетной мускулатуре [28]. В свою очередь медиа-

торы воспаления могут также вызывать изменения экспрессии миРНК, подобные тем, что наблюдаются при ожирении. Обработка адипоцитов линии 3T3-L1 с помощью ФНО-α выявила снижение уровня как раз тех миРНК, пониженная экспрессия которых наблюдается в жировой ткани мышей с ожирением линии ob/ob (miR-103, miR-143). При этом содержание миРНК, высокоэкспрессированных в жировой ткани мышей с алиментарно- или генетически обусловленным ожирением, также увеличивалось. Уровни TGF-β и miR-130b повышены у мышей линии ob/ob. Инкубация мышиных адипоцитов в присутствии TGF-β стимулирует секрецию miR-130b. Эти исследования показали, что изменения экспрессии миРНК при ожирении могут быть вызваны медиаторами воспаления, которые ассоциируются в свою очередь с развитием дисфункции жировой ткани и формированием метаболических нарушений [28].

Практическую значимость имеет концепция о возможности изменения экспрессии микроРНК с помощью компонентов пищевого рациона. Например, пищевые добавки с конъюгированной линолевой кислотой дозозависимо воздействуют на уровень некоторых миРНК в жировой ткани мышей. К ним относятся miR-143, miR-107, miR-221и miR-222, ответственные за адипогенез и нарушения в адипоцитах, вызванные ожирением. При употреблении рациона с высоким содержанием жира в течение 8 недель у мышей наблюдалось повышение экспрессии miR-143 в брыжеечном жире, что коррелировало с массой тела, концентрацией лептина в плазме и уровнем матричных РНК PPARγ и aP2. Изучение 3T3-L1 линии адипоцитов показало, что при инкубировании их в среде с высоким содержанием экстрацеллюлярной глюкозы повышаются уровни экспрессии ряда миРНК (miR-29, miR-27a и miR-222, miR-320), а также инсулинорезистентность. Кроме того, ингибирование miR-320 в инсулинорезистентных адипоцитах линии 3T3-L1 увеличивало их чувствительность к инсулину и стимулируемому им потреблению глюкозы посредством модуляции экспрессии p85, фосфорилирования Akt и уровня белка GLUT4 [28]. Таким образом, эти исследования показали, что компоненты употребляемой пищи оказывают влияние на запасы жира, действуя посредством миРНК.

Терапевтический потенциал микроРНК. ***Использование миРНК в качестве диагностического инструмента.*** Исследования последних лет продемонстрировали, что миРНК могут циркулировать и в кровеносном русле. Их локализация в микровизикулах и протеиновых/липопротеиновых комплексах (ЛПВП и белках аргонавтах) позволяет им защититься от РНКаз и деградации. Стабильность микроРНК в периферической крови, а также специфическая экспрессия определенных их видов при различных патологических процессах делает микроРНК потенциально ценными и перспективными биомаркерами для диагностики заболеваний. На сегодняшний день выявлены профили экспрессии микроРНК, характерные для ряда сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета II типа, ожирения, некоторых видов рака. Например, кардиоспецифичные miR-1, miR-208 и miR-499 стабильно обнаруживаются в крови у пациентов с инфарктом миокарда и взаимосвязаны с такими маркерами повреждения миокарда, как тропонин Т и активность МВ-фракции креатинкиназы. Heneghan с соавт. [29] обнаружили, что уровни miR-17-5p и miR-132 значительно снижены в плазме крови и жировой ткани лиц с ожирением. Кроме того, их содержание коррелирует с индексом массы тела, уровнями глюкозы и гликированного гемоглобина [30]. Циркулирующие микроРНК могут также являться высокочувствительными биомаркерами сахарного диабета II типа. A. Zampetaki с соавт., исследовав это заболевание у 822 человек, выявили, что снижение уровня miR-126 имеет неблагоприятное прогностическое значение в отношении развития сахарного диабета II типа и негативно коррелирует с формированием нарушения толерантности к глюкозе.

МиРНК как терапевтическая мишень. Накопленные экспериментальные данные подтверждают функциональную роль миРНК в развитии и метаболизме жировых клеток, что позволяет использовать миРНК в качестве терапевтических мишеней при ожирении. На сегодняшний день существует несколько методов, с помощью которых можно деактивировать или, наоборот, усилить действие тех или иных миРНК, принимающих участие в патологическом процессе, за счет использования их синтетических аналогов и ингибиторов (миРНК-миметиков и антагомиров соответственно). Антагомиры, например, успешно применяют для снижения экспрессии miR-122 в печени у мышей. Они представляют собой антисмысловые олигонуклеотидные после-

довательности, конъюгированные с холестеролом, которые при введении в хвостовую вену мыши могут ингибировать специфическую миРНК. У низших приматов систематическое введение антагомиров miR-122 приводило к дозозависимой стабилизации холестерола в плазме при отсутствии гепатотоксичности. В дальнейшем было обнаружено, что miR-122 также выполняет важную роль в репликации вируса гепатита С. Это свойство было использовано для разработки экспериментального лекарственного препарата SPC3649 [31]. Особый интерес для исследователей представляет изучение возможности применения ингибиторов miR-33 в лечении атеросклероза, поскольку эта миРНК является ключевым регулятором работы генов, задействованных в поддержании гомеостаза липидов [32].

Для борьбы с избыточным весом изучаются различные подходы, в том числе применение в качестве средств от ожирения имитаторов лептина – хорошо известного гормона жировой ткани, регулирующего аппетит и запасы жира. Однако такой подход не принес желаемого успеха в связи с наличием лептинорезистентности у людей с ожирением. Тем не менее, благодаря использованию биоинформационных технологий установлено, что на 3′UTR участке гена лептина есть гипотетические сайты связывания для miR-9, miR-490, семейств miR-29, miR-27 и miR-128, а на 3′UTR участке гена рецептора лептина содержатся предполагаемые сайты связывания для miR-200 и miR-30 [33]. Полученные данные стимулируют проведение дальнейших исследований с целью экспериментального подтверждения целевых генов этих миРНК, а также выявления у них способности модулировать лептинорезистентность и, следовательно, влиять на эффективность лептинассоциированных препаратов.

Заключение. Таким образом, миРНК играют важную роль в процессах, связанных с развитием ожирения и его осложнений. Характерные изменения профиля их экспрессии в крови делает миРНК удобными биомаркерами для диагностики различных заболеваний, в том числе ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Преимущество их использования по сравнению с биохимическими показателями заключается в том, что они постпрандиально стабильны и позволяют выявить наличие метаболических расстройств в организме на значительно более ранних стадиях. Потенциально профили экспрессии плазменных миРНК могли бы использоваться клиницистами для ведения пациентов с лишним весом и отслеживания эффективности терапии. Проведение дальнейших исследований в этой области позволит обеспечить появление новых терапевтических походов и методов борьбы с ожирением и его последствиями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis / Q. Lin [et al.] // FEBS J. – 2009. – Vol. 276, N 8. – P. 2348–2358. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06967.x

2. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue / N. Klöting [et al.] // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4, N 3. – P. e4699. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004699

3. Черевко, А. Н. Проблема ожирения у взрослого населения республики Беларусь: возрастной, половой и социальный аспект / А. Н. Черевко, И. Н. Гирко, А. Ф. Перковская // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2015. – № 3. – С. 68–70.

4. Kang, J. G. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety / J. G. Kang, Ch.-Y. Park // Diab. Metab. J. – 2012. – Vol. 36, N 1. – P. 13–25. https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.1.13

5. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л. С. Литвинова [и др.] // Биомед. химия. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 70–82.

6. Lewis, B. P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets / B. P. Lewis, C. B. Burge, D. P. Bartel // Cell. – 2005. – Vol. 120, N 1. – P. 15–20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035

7. Arner, P. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity / P. Arner, A. Kulyté // Nat. Rev. Endocrinol. – 2015. – Vol. 11, N 5. – P. 276–288. https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.25

8. Акушев, В. Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением / В. Н. Акушев // Клин. онкогематология. Фундам. исслед. и клин. практика. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 1–12.

9. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation / B. N. Davis [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 454, N 7200. – P. 56–61. https://doi.org/10.1038/nature07086

10. Guil, S. The multifunctional RNA-binding protein hnRNP A1 is required for processing of miR-18a / S. Guil, J. F. Cáceres // Nat. Struct. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 14, N 7. – P. 591–596. https://doi.org/10.1038/nsmb1250

11. RNA-binding protein Dnd1 inhibits microRNA access to target mRNA / M. Kedde [et al.] // Cell. – 2007. – Vol. 131, N 7. – P. 1273–1286. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.034

12. MicroRNA signature and expression of Dicer and Drosha can predict prognosis and delineate risk groups in neuroblastoma / R.-J. Lin [et al.] // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70, N 20. – P. 7841–7850. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0970

13. The drosophila microRNA Mir-14 suppresses cell death and is required for normal fat metabolism / P. Xu [et al.] // Curr. Biol. – 2003. – Vol. 13, N 9. – P. 790–795. https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00250-1

14. Teleman, A. A. Drosophila lacking microRNA miR-278 are defective in energy homeostasis / A. A. Teleman, S. M. Cohen // Genes Dev. – 2006. – Vol. 20, N 4. – P. 417–422. https://doi.org/10.1101/gad.374406

15. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation / C. Esau [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, N 50. – P. 52361–52365. https://doi.org/10.1074/jbc.c400438200

16. Тофило, М. А. МикроРНК, регулирующие адипогенез при сахарном диабете 2 типа / М. А. Тофило, Е. Н. Егорова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 108–111.

17. Xie, H. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are downregulated in obesity / H. Xie, B. Lim, H. F. Lodish // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, N 5. – P. 1050–1057. https://doi.org/10.2337/db08-1299

18. Roles for miRNA-378/378* in adipocyte gene expression and lipogenesis / I. Gerin [et al.] // Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 299, N 2. – P. E198–E206. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2010

19. Xie, H. Targeting microRNAs in obesity / H. Xie, L. Sun, H. F. Lodish // Expert Opin. Ther. Targets. – 2009. – Vol. 13, N 10. – P. 1227–1238. https://doi.org/10.1517/14728220903190707

20. The microRNA miR-8 is a conserved negative regulator of Wnt signaling / J. A. Kennell [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 105, N 40. – P. 15417–15422. https://doi.org/10.1073/pnas.0807763105

21. MiR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130 / Q. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 105, N 8. – P. 2889–2894. https://doi.org/10.1073/pnas.0800178105

22. Mutation responsible for the mouse pygmy phenotype in the developmentally regulated factor HMGI-C / X. Zhou [et al.] // Nature. – 1995. – Vol. 376, N 6543. – P. 771–774. https://doi.org/10.1038/376771a0

23. MicroRNA let-7 regulates 3T3-L1 adipogenesis / T. Sun [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2009. – Vol. 23, N 6. – P. 925–931. https://doi.org/10.1210/me.2008-0298

24. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism / H. Zhu [et al.] // Cell. – 2011. – Vol. 147, N 1. – P. 81–94. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.033

25. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis / Q. Lin [et al.] // FEBS J. – 2009. – Vol. 276, N 8. – P. 2348–2358. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06967.x

26. Егоров, А. Д. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза / А. Д. Егоров, Д. Н. Пеньков, В. А. Ткачук // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 12–19.

27. Expression of miR-31, miR-125b-5p, and miR-326 in the adipogenic differentiation process of adipose-derived stem cells / Y.-F. Tang [et al.] // OMICS : J. Integr. Biol. – 2009. – Vol. 13, N 4. – P. 331–336. https://doi.org/10.1089/omi.2009.0017

28. Molecular mechanisms underpinning the development of obesity / ed. : C. Nóbrega, R. Rodriguez-López. – Basel : Springer, 2014. – 194 p.

29. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers / H. M. Heneghan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, N 5. – P. E846–E850. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2701

30. MicroRNAs as a new mechanism regulating adipose tissue inflammation in obesity and as a novel therapeutic strategy in the metabolic syndrome / Q. Ge [et al.] // J. Immunol. Res. – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 987285. https://doi.org/10.1155/2014/987285

31. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting / C. Esau [et al.] // Cell Metab. – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 87–98. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.005

32. MicroRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders / N. Rotlan [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 246. – P. 352–360. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.025

33. McGregor, R. A. MicroRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity / R. A. McGregor, M. S. Choi // Curr. Mol. Med. – 2011. – Vol. 11, N 4. – P. 304–316. https://doi.org/10.2174/156652411795677990

References

1. Lin Q., Gao Z., Alarcon R. M., Ye J., Yun Z. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis. FEBS Journal, 2009, vol. 276, no. 8, pp. 2348–2358. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06967.x

2. Klöting N., Berthold S., Kovacs P., Schön M. R., Fasshauer M., Ruschke K., Stumvoll M., Blüher M. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue. PLoS ONE, 2009, vol. 4, no. 3, pp. e4699. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004699

3. Cherevko A. N., Girko I. N., Perkovskaya A. F. The problem of obesity in the adult population of the Republic of Belarus: age, gender and social aspect. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya* [Issues of organization and information health], 2015, no. 3, pp. 68–70 (in Russian).

4. Kang J. G., Park Ch.-Y. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes and Metabolism Journal*, 2012, vol. 36, no. 1, pp. 13–25. https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.1.13

5. Litvinova L. S., Kirienkova E. V., Mazunin I. O., Vasilenko M. A., Fattakhov N. S. Pathogenesis of insulin resistance in metabolic obesity. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 192–202.

6. Lewis B. P., Burge C. B., Bartel D. P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell, 2005, vol. 120, no. 1, pp. 15–20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035

7. Arner P., Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 2015, vol. 11, no. 5, pp. 276–288. https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.25

8. Akushev V. N. MicroRNA: small molecules with great importance. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2015, vol. 8, no. 1, pp. 1–12 (in Russian).

9. Davis B. N., Hilyard A. C., Lagna G., Hata A. SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. Nature, 2008, vol. 454, no. 7200, pp. 56–61. https://doi.org/10.1038/nature07086

10. Guil S., Cáceres J. F. The multifunctional RNA-binding protein hnRNP A1 is required for processing of miR-18a. *Nature Structural and Molecular Biology*, 2007, vol. 14, no.7, pp. 591–596. https://doi.org/10.1038/nsmb1250

11. Kedde M., Strasser M. J., Boldajipour B., Vrielink J. A. F. O., Slanchev K., Sage C. et al. RNA-binding protein Dnd1 inhibits microRNA access to target mRNA. *Cell*, 2007, vol. 131, no. 7, pp. 1273–1286. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.034

12. Lin R.-J., Lin Y.-C., Chen J., Kuo H.-H., Chen Y.-Y., Diccianni M. B., London W. B., Chang C.-H., Yu A. L. MicroRNA signature and expression of Dicer and Drosha can predict prognosis and delineate risk groups in neuroblastoma. *Cancer Research*, 2010, vol. 70, no. 20, pp. 7841–7850. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-0970

13. Xu P., Vernooy S. Y., Guo M., Hay B. A. The drosophila microRNA Mir-14 suppresses cell death and is required for normal fat metabolism. *Current Biology*, 2003, vol. 13, no. 9, pp. 790–795. https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00250-1

14. Teleman A. A., Cohen S. M. Drosophila lacking microRNA miR-278 are defective in energy homeostasis. *Genes and Development*, 2006, vol. 20, no. 4, pp. 417–422. https://doi.org/10.1101/gad.374406

15. Esau C., Kang X., Peralta E., Hanson E., Marcusson E. G., Ravichandran L. V. et al. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, vol. 279, no. 50, pp. 52361–52365. https://doi.org/10.1074/jbc.c400438200

16. Tofilo M. A., Egorova E. N. MicroRNA, regulating adipogenesis in type 2 diabetes mellitus. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = *Health & education millennium*, 2017, vol. 19, no. 3, pp. 108–111 (in Russian).

17. Xie H., Lim B., Lodish H. F. MicroRNAs induced during adipogenesis that accelerate fat cell development are down-regulated in obesity. *Diabetes*, 2009, vol. 58, no. 5, pp. 1050–1057. https://doi.org/10.2337/db08-1299

18. Gerin I., Bommer G. T., McCoin C. S., Sousa K. M., Krishnan V., MacDougald O. A. Roles for miRNA-378/378* in adipocyte gene expression and lipogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2010, vol. 299, no. 2, pp. E198–E206. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2010

19. Xie H., Sun L., Lodish H. F. Targeting microRNAs in obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2009, vol. 13, no. 10, pp. 1227–1238. https://doi.org/10.1517/14728220903190707

20. Kennell J. A., Gerin I., MacDougald O. A., Cadigan K. M. The microRNA miR-8 is a conserved negative regulator of Wnt signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, vol. 105, no. 40, pp. 15417–15422. https://doi.org/10.1073/pnas.0807763105

21. Wang Q., Li Y. C., Wang J., Kong J., Qi Y., Quigg R. J., Li X. MiR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, vol. 105, no. 8, pp. 2889–2894. https://doi.org/10.1073/pnas.0800178105

22. Zhou X., Benson K. F., Ashar H. R., Chada K. Mutation responsible for the mouse pygmy phenotype in the developmentally regulated factor HMGI-C. Nature, 1995, vol. 376, no. 6543, pp. 771–774. https://doi.org/10.1038/376771a0

23. Sun T., Fu M., Bookout A. L., Kliewer S. A., Mangelsdorf D. J. MicroRNA *let-7* regulates 3T3-L1 adipogenesis. Molecular Endocrinology, 2009, vol. 23, no. 6, pp. 925–931. https://doi.org/10.1210/me.2008-0298

24. Zhu H., Shyh-Chang N., Segrè A. V., Shinoda G., Shah S. P., Einhorn W. S. et al. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell*, 2011, vol. 147, no. 1, pp. 81–94. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.033

25. Lin Q., Gao Z., Alarcon R. M., Ye J., Yun Z. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis. *FEBS Journal*, 2009, vol. 276, no. 8, pp. 2348–2358. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.06967.x

26. Egorov A. D., Pen'kov D. N., Tkachuk V. A. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus], 2015, vol. 18, no. 2, pp. 12–19 (in Russian).

27. Tang Y.-F., Zhang Y., Li X.-Y., Li C., Tian W., Liu L. Expression of miR-31, miR-125b-5p, and miR-326 in the adipogenic differentiation process of adipose-derived stem cells. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 2009, vol. 13, no. 4, pp. 331–336. https://doi.org/10.1089/omi.2009.0017

28. Nóbrega C., Rodriguez-López R. (eds). *Molecular mechanisms underpinning the development of obesity*. Basel, Springer, 2014. 194 p.

29. Heneghan H. M., Miller N., McAnena O. J., O'Brien T., Kerin M. J. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, vol. 96, no. 5, pp. E846–E850. https://doi.org/10.1210/jc.2010-2701

30. Ge Q., Brichard S., Yi X., QiFu Li. MicroRNAs as a new mechanism regulating adipose tissue inflammation in obesity and .as a novel therapeutic strategy in the metabolic syndrome. *Journal of Immunology Research*, 2014, vol. 2014, art. ID 987285. https://doi.org/10.1155/2014/987285

31. Esau C., Davis S., Murray S. F., Xing Xian Yu, Pandey S. K., Pear M. et al. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metabolism*, 2006, vol. 3, no. 2, pp. 87–98. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.005

32. Rotlan N., Price N., Pati P., Goedeke L., Fernández-Hernando C. MicroRNAs in lipoprotein metabolism and cardiometabolic disorders. *Atherosclerosis*, 2016, vol. 246, pp. 352–360. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.025

33. McGregor R. A., Choi M. S. MicroRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Current Molecular Medicine*, 2011, vol. 11, no. 4, pp. 304–316. https://doi.org/10.2174/156652411795677990

Информация об авторах

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: reanzy@yandex.ru

Калиновская Елена Игоревна – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zolotuhinaelena@mail.ru

Басалай Анастасия Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Information about the authors

Olga E. Poluliakh – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: reanzy@yandex.ru

Elena I. Kalinovskaya – Ph. D. (Med), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zolotuhinaelena@mail.ru

Anastasia A. Basalai – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.72 – 002.77-085.37
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-493-502

Поступила в редакцию 06.02.2018
Received 06.02.2018

М. В. Волкова, Е. В. Кундер

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Аннотация. В данной статье рассматриваются вопросы оптимизации терапии ревматоидного артрита биологическими базисными противовоспалительными препаратами на основании определенных клинико-иммунологических предикторов. Приводится описание наиболее значимых предикторов, таких как индекс массы тела, курение, активность болезни, сопутствующая терапия и прогнозирование эффективности того или иного биологического препарата при наличии антител. Также приводятся данные о возможности прогнозирования ответа на определенный вид биологической терапии исходя из клинического варианта ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, биологические препараты, клинические варианты

Для цитирования: Волкова, М. В. Использование иммунобиологических препаратов в терапии ревматоидного артрита / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 493–502. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-493-502

M. V. Volkava, A. V. Kunder

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

USE OF IMMUNOBIOLOGICAL DRUGS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract. In this article, we discuss the modern approaches to optimize rheumatoid arthritis therapy with biological anti-inflammatory drugs using specific predictors. We describe the most important predictors such as body mass index, smoking, disease activity, concomitant therapy, and the presence of antibodies in predicting the effectiveness of biologicals. Also, we provide data on the ability to predict the response to a certain type of biological therapy on the basis of clinical variants of rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, treatment, biological drugs, clinical variants

For citation: Volkava M. V., Kunder E. V. Use of immunobiological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 493–502 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-493-502

Введение. В лечении ревматоидного артрита (РА) в последние десятилетия произошли существенные изменения. Сформулирована цель лечения РА – достижение ремиссии или низкой активности заболевания [1]. Для реализации этой цели наряду с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) все шире применяются новые биологические базисные противовоспалительные препараты (бБПВП). Последние представляют собой таргетные лекарственные средства, которые имеют конкретные патогенетические точки приложения и в рутинной клинической практике чаще всего используются как препараты второй линии при недостаточной эффективности сБПВП. Сегодня доступны несколько групп бБПВП: блокаторы фактора некроза опухоли α (ФНО-α), молекулы ко-стимуляции, рецепторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), препараты анти-В-клеточной терапии, ингибиторы ИЛ-17 и др. Однако в настоящее время ответ на лечение бБПВП нельзя назвать универсальным, так как большое число пациентов не достигают желаемого эффекта (соответствующего низкой активности заболевания или ремиссии) и до 40 % всех лиц, получавших лечение бБПВП, не достигают даже минимально приемлемого улучшения [2]. Ситуация осложняется еще и тем, что выбор препарата осуществляется, как правило, эмпирически, пациенты получают последовательно несколько биологических агентов, что ведет к необоснованной токсичности и субоптимальной эффективности лечения и повышению его стоимости [3].

© Волкова М. В., Кундер Е. В., 2018

Различные паттерны ответа на лечение отражают набирающую популярность концепцию РА как гетерогенного заболевания с множеством иммунологических вариантов и разным клиническим фенотипом [4]. Молекулярно-биологические основы полиморфизма РА изложены нами ранее [5]. Доказано, что наличие определенных патобиологических признаков может ассоциироваться с индивидуальными иммунопатогенетическими профилями пациентов и, соответственно, с более рациональными для них терапевтическими агентами [6–10]. Поэтому сходные лечебные стратегии не приводят к одинаковым результатам у всех пациентов с РА. Принимая во внимание данный факт, цели научных исследований должны быть направлены на разработку таргетной терапии в соответствии с индивидуальным профилем пациента и эндотипом заболевания [11]. Выделение эндотипа заболевания – подтипа болезни, определяемого совокупностью индивидуальных клинических и молекулярно-биологических, в том числе иммунологических признаков, – может быть полезным для разработки персонализированного подхода в лечении РА.

Учитывая изложенное выше, необходимо дальнейшее изучение клинических и лабораторных маркеров ответа на биологические базисные противовоспалительные препараты, а также расширение представлений о взаимном влиянии клинических и молекулярных маркеров на эффективность лечения.

Основные клинические предикторы ответа на лечение биологическими базисными противовоспалительными препаратами. В качестве потенциальных предикторов ответа на лечение бБПМП проанализизировано большое количество клинических факторов. Установлено, что с хорошим ответом на лечение ассоциируются мужской пол, молодой возраст, ранняя стадия заболевания и минимальное число прежде используемых бБПВП [12]. Избыточная масса тела негативно влияет на эффективность лечения как сБПВП, так и бБПВП [13, 14]. Это может быть обусловлено как непосредственно воспалением в жировой ткани, так и неадекватной дозой препарата в пересчете на единицу массы тела. Курение ассоциируется с худшим ответом на лечение блокаторами ФНО-α и является наиболее важным модифицируемым признаком [15].

Также предикторами неудовлетворительного ответа на биологическое лечение являются тяжесть течения заболевания и недостаточный терапевтический эффект. Низкая функциональная активность, оцененная при помощи индекса HAQ, и первоначально высокая активность заболевания по индексу DAS28 ассоциируются с хорошим ответом на бБПВП [16]. Однако эти показатели не являются абсолютными, предсказывая лишь снижение активности, но не достижение ремиссии заболевания при лечении бБПМП [17].

На эффективность лечения биологическими препаратами существенно влияет концентрация препарата в плазме крови и непосредственно в органах-мишенях. Следует выделить понятие «истинный уровень» бБПВП в сыворотке крови, т. е. количество активного препарата в плазме крови. На истинный уровень биологического препарата влияет множество факторов, таких как приверженность к лечению, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующая терапия сБПВП и наличие антилекарственных антител (феномен иммуногенности).

Комбинированная терапия бБПВП и метотрексатом является одним из наиболее значимых предикторов хорошего ответа на биологическую терапию, и все бБПВП рекомендуется назначать в комбинированной терапии [18]. В первую очередь это связано со снижением иммуногенности биологических агентов и уменьшением образования антилекарственных антител, нейтрализующих препарат в крови и уменьшающих его эффективную концентрацию. Механизмы иммуногенности описаны нами ранее [19]. Однако метотрексат также может улучшать ответ на лечение путем ингибирования других иммунопатологических механизмов, на которые не действуют специфические биологические препараты.

Дифференцированное лечение ревматоидного артрита в зависимости от клинической картины заболевания. Учитывая значительную гетерогенность клинической картины заболевания, ранее нами были выделены клинические варианты РА на основании возраста начала и длительности заболевания, вероятных триггерных факторов и клинической картины заболевания [5]. По нашему мнению, определенные клинические признаки РА могут отображать определенные патогенетические процессы и указывать на преимущество выбора того или иного бБПМП у конкретного пациента.

По клиническому течению нами были выделены следующие формы заболевания:

классический РА;

классический РА с системными проявлениями;

РА с признаками спондилоартрита: сакроилеитом, дактилитами, тендинитами, энтезитами и/или энтезопатиями, артритом дистальных межфаланговых суставов;

перекрестный вариант – overlap-вариант: синдром Шарпа; смешанное заболевание соединительной ткани, протекающее с эрозивным артритом, и др.

Классический вариант РА характеризуется типичными суставными проявлениями при отсутствии нетипичных признаков (артрит дистальных межфаланговых суставов, вовлечение позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений, дактилит, энтезит, периартикулярное поражение тканей) или системных.

При классическом варианте РА без системных проявлений при выборе того или иного препарата следует принимать внимание серотип пациента, т. е. наличие у него определенных антител – ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). При серопозитивном варианте РА логичным представляется назначение ритуксимаба, исхо (учитывая механизм его действия на В-клетки) [20]. Это подтверждается результатами исследований, в которых серопозитивные по АЦЦП и РФ пациенты имели значительно лучший ответ по критериям EULAR по сравнению с серонегативными [21, 22]. В дальнейшем было установлено, что у пациентов с более высоким уровнем общего IgG и ИЛ-33 также лучше ответ на терапию ритуксимабом [23].

Однако в полной мере проблема выбора бБПМП при серопозитивном РА так просто не решается. В частности, в недавних исследованиях [17, 24, 25] продемонстрирована сходная эффективность лечения ритуксимабом и блокаторами ФНО-α у пациентов с серопозитивным РА, прежде не проходивших лечение биологическими агентами.

Проблема выбора бБПМП при серопозитивном РА связана также с возможностью назначения такого высокоэффективного препарата, как тоцилизумаб [26, 27]. В то же время в рекомендациях по лечению РА ни один из биологических препаратов не выделяется как препарат первой линии. Одной из причин этого является ничтожно малое число прямых («голова к голове») исследований, позволяющих сравнить эффективность биологических препаратов между собой. В одном таком исследовании – ADACTA [28] – проводилось сравнение тоцилизумаба и адалимумаба. По его результатам достигли ремиссии 39,9 % пациентов, получавших тоцилизумаб, и всего 10,4 % пациентов, получавших адалимумаб. В других, уже непрямых исследованиях также продемонстрирована более высокая эффективность тоцилизумаба по сравнению с блокаторами ФНО-α [27].

Непосредственного сравнения эффективности тоцилизумаба и ритуксимаба в рандомизированных исследованиях не проводилось. Тоцилизумаб является препаратом выбора при необходимости монотерапии биологическими препаратами, например, при непереносимости сБПВП, планировании беременности, поражении внутренних органов (печени, легких) и др. [26].

Учитывая изложенное выше, препаратами выбора при серонегативном по РФ и АЦЦП РА могут быть блокаторы ФНО-α либо, при их неэффективности, тоцилизумаб.

Группа классического РА с системными проявлениями включает пациентов, которые имеют типичный суставной синдром и системные внесуставные проявления РА. Эта когорта характеризуется значительной гетерогенностью, так как у пациентов могут иметь место различные системные проявления, а также комбинации таких проявлений. Согласно современным знаниям, экстраартикулярные проявления РА имеют различную иммунопатогенетическую природу [29]. Ключевую роль в развитии тех или иных внесистемных признаков играют провоспалительные цитокины и В-клеточный иммунный ответ. Центральное место ФНО-α в воспалении при РА не вызывает сомнений. Наряду с агрессивным действием ФНО-α непосредственно в области сустава этот цитокин участвует в нарушении метаболических и когнитивных функций [29], что ведет к снижению массы тела, вплоть до кахетсии, и развитию депрессии.

Плейотропные системные провоспалительные эффекты ИЛ-6 лежат в основе разнообразных системных проявлений РА. Стимулирование продукции белков острой фазы воспаления в печени вызывает повышение уровней С-реактивного белка, сывороточного амилоида, гепсидина, что приводит к развитию анемии хронического воспаления, амилоидозу, остеопорозу. Кроме того,

ИЛ-6 вызывает дисфункцию оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники, приводит к нарушению липидного обмена и участвует в механизмах, приводящих к развитию слабости [30].

Значение ИЛ-6 в развитии анемии при РА подтверждается повышением изначально низкого уровня гемоглобина и гематокрита у пациентов с РА при лечении тоцилизумабом. В то же время другие синтетические и биологические препараты не влияют на уровень гемоглобина и гематокрит [31].

ИЛ-1α и ИЛ-1β участвуют в развитии лихорадки, нарушении метаболизма глюкозы и снижении когнитивных функций пациентов с РА [29].

Другие цитокины, участвующие в патогенезе РА, не имеют выраженных собственных системных эффектов, а участвуют преимущественно в локальном воспалительном процессе [29].

В-клетки и вырабатываемые ими аутоантитела вовлечены в патогенез целого ряда системных проявлений. Одним из часто встречающих экстраартикулярных признаков РА являются ревматоидные узелки. Гистологически ревматоидный узелок представляет собой гранулему с очагом фибриноидного некроза в центре. В основе патогенеза образования ревматоидных узелков лежит васкулит мелких сосудов, опосредованный иммунокомплексным воспалением, связанным с присутствием в крови РФ, АЦЦП и других аутоантител. У серонегативных пациентов ревматоидные узелки наблюдаются крайне редко. Узелки могут образоваться не только подкожно, но и в паренхиме легких, на эндокарде и перикарде. Другие проявления васкулита при РА включают некротизирующий васкулит и гангренозную пиодермию. При васкулите сосудов, питающих нервные окончания *vasa vasorum*, у пациентов могут развиваться периферическая нейропатия, или множественный мононеврит.

По данным A. P. Vignesh и R. Srinivasan [32], поражение глаз является одним из частых экстраартикулярных проявлений РА (воспалительные изменения глаз встречаются у 39 % пациентов) и ассоциируются с серопозитивностью по АЦЦП. Наиболее частым, согласно полученным этими авторами результатам, является сидром сухого глаза, встречаются также филаментарный кератит, склезозирующий кератит, периферический язвенный кератит, склерит, эписклерит.

Развитие вторичного синдрома Шегрена обусловлено не только действием РФ и АЦЦП, но и образованием специфических антинуклеарных аутоантител, которые участвуют в иммунном воспалении желез внешней секреции.

Роль В-клеток подтверждается также и положительным эффектом анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у пациентов с васкулитом, кератитом, склеритом, легочными узелками и синдромом Фелти [33–35].

Таким образом, при классическом РА с системными проявлениями требуется уточнение и детализация клинических признаков. На основании этого, в зависимости от преобладающего иммунопатогенетического механизма, следует выбрать наиболее обоснованный бБПВП.

Группа РА с признаками спондилоартритов (СпА) объединяет пациентов, которые имеют клинические признаки, характерные для группы СпА: артрит дистальных межфаланговых суставов, вовлечение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений, дактилит, энтезит, периартикулярное поражение тканей, псориаз, воспалительные заболевания кишечника. Изучение вопроса об одновременном присутствии признаков РА и СпА ведется достаточно давно. Описан целый ряд клинических случаев одновременного присутствия у одного пациента РА и анкилозирующего спондилита [36], РА и псориатического артрита [37], а также РА и болезни Крона [38], РА и эрозивной энтеропатии [39], РА и язвенного колита [40].

В указанных выше публикациях в ряде случаев могут возникнуть сомнения по поводу тщательности обследований пациентов, однако в работе V. F. Azevedo, P. G. Buiar [41] приводится клинический случай, когда пациент удовлетворяет современным критериям EULAR/ACR для РА и критериям ASAS для спондилоартрита.

Некоторые исследователи указывают на то, что носительство аллели HLA-B27, этиопатогенетически значимой для развития СпА, может модифицировать фенотип РА и быть причиной вовлечения в воспалительный процесс осевого скелета [42]. В исследовании El-Gabalawy с соавт. [42] приводятся данные о более высокой частоте встречаемости энтезитов у пациентов с ранним РА. Однако последующие исследования не подтвердили взаимосвязи между носительством HLA-B27 и наличием сакроилеита, энтезита у пациентов с РА [43–46].

Это может свидетельствовать о том, что клинические проявления не имеют прямой причинно-следственной связи с исходным генотипом пациента. Несомненно, данный вопрос требует дальнейшего изучения путем проведения серьезных исследований с использованием современных лабораторных и визуализационных технологий, однако выявление клинических признаков СпА у пациентов с РА, по нашему мнению, может способствовать более эффективному лечению этих пациентов.

Учитывая то, что для лечения СпА успешно используются блокаторы ФНО-α, для пациентов с РА и признаками СпА могут быть предпочтительны препараты именно этой группы. Перекрестный вариант РА с другими системными заболеваниями соединительной ткани и/или системными васкулитами имеет определенные сложности в верификации. Как и в случае одновременного присутствия РА и СпА, врачу-клиницисту необходимо проявить настороженность при обследовании пациента с нехарактерными для РА признаками. Особенное внимание следует уделять иммунологическому обследованию пациента и выявлению аутоантител, по которым возможно разграничение нозологических единиц. Говорить об истинном overlap-синдроме возможно при одновременном присутствии у пациента серопозитивного по РФ и АЦЦП эрозивного артрита и иммунологических маркеров системного заболевания соединительной ткани или системного васкулита, так как при отсутствии соответствующих аутоантител клинические признаки могут расцениваться как экстраартикулярные проявления РА. Тактика выбора бБПВП при перекрестном варианте достаточно понятна, так как В-клеточный патогенетический механизм является основным.

На рис. 1 приведены основные факторы, влияющие на возможность повышения эффективности бБПВП.

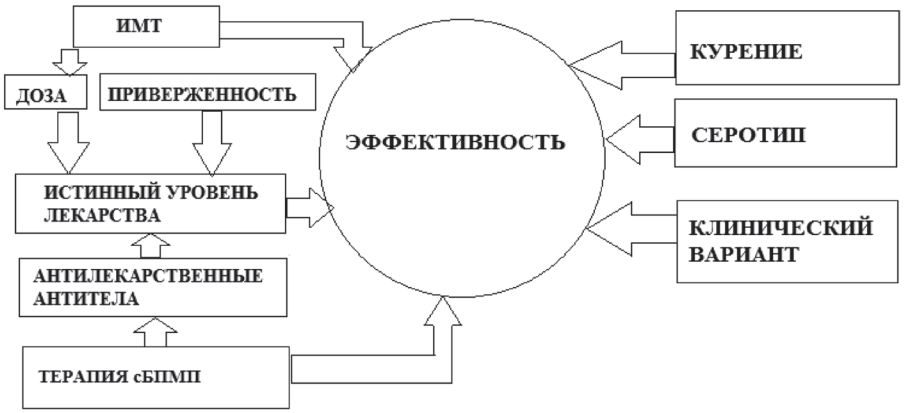


Рис. 1. Факторы, влияющие на эффективность лечения бБПМП (модификация рисунка P. D. V. Kiely [2])

Fig. 1. Factors affecting the effectiveness of treatment with biological basic anti-inflammatory drugs (modification of the pattern P. D. V. Kiely [2])



Рис. 2. Предварительный алгоритм выбора бБПМП у пациентов с РА

Fig. 2. Preliminary algorithm for selection of biological basic anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis

Предварительный алгоритм выбора бБПМП, составленный на основе иммунопатогенетических механизмов, участвующих в развитии определенных клинических вариантов РА, приведен на рис. 2.

Заключение. Таким образом, на эффективность лечения бБПМП влияет множество различных факторов, и все они должны приниматься во внимание при лечении каждого конкретного пациента. Наряду с такими признаками, как курение или ИМТ, важную роль играют клинические проявления заболевания, стаж болезни, активность воспалительного процесса. Генетические, молекулярно-биологические и иммунологические особенности у каждого конкретного пациента строго индивидуальны, однако могут иметь сходные клинические проявления, которые позволяют выделить отдельные клинические варианты РА. Исследования сравнительной эффективности и безопасности бБПМП, бБПМП дают лишь общую картину, не выделяя наиболее эффективные стратегии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Персонализированный подход в лечении РА только начинает формироваться, поэтому требуется глубокая методологическая и научная проработка проблемы, создание надежных средств для оценки индивидуальной эффективности того или иного препарата даже у небольшой подгруппы пациентов с определенным эндотипом. В этой статье нами предпринята попытка взглянуть на эту проблему глазами клинициста, самыми действенными инструментами которого являются клинический опыт и клиническое мышление. Применение предложенного алгоритма выбора бБПВП не несет материальных затрат, не отнимает времени и сил врача, однако может помочь сделать этот выбор обоснованным, обратить более пристальное внимание на особенности пациента в динамике лечения, открыть новые закономерности клинического течения РА при применении конкретного бБПВП.

Выбор наиболее эффективного биологического препарата все еще представляет определенные трудности, однако тщательное наблюдение за клинической картиной и лабораторно-инструментальное обследование пациента могут быть полезны для врача-клинициста при назначении определенного бБПВП.

Проведение развернутых исследований позволит проанализировать не только стандартные показатели, но и весь спектр клинических и лабораторных проявлений РА, что существенно расширит понимание индивидуальных особенностей пациентов при лечении бБПМП и будет способствовать формированию персонализированного подхода в лечении РА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force [Guideline] / J. S. Smolen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, N 1. – P. 3–15. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524

2. Kiely, P. D. W. Biologic efficacy optimization – a step towards personalized medicine/ P. D. W. Kiely // Rheumatology. – 2015. – Vol. 55, N 5. – P. 780–788. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev356

3. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review / J. T. Joensuu [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, N 3. – P. e0119683. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119683

4. Firestein, G. S. The disease formerly known as rheumatoid arthritis / G. S. Firestein // Arthritis Res. Ther. – 2014. – Vol. 16, N 3. – Art. 114. https://doi.org/10.1186/ar4593

5. Клинический полиморфизм ревматоидного артрита в белорусской популяции пациентов / Е. В. Кундер [и др.] // Медицина. – 2017. – № 2. – С. 63–70.

6. Current and future trends in biomarker discovery and development of companion diagnostics for arthritis / D. S. Gibson [et al.] // Expert Rev. Mol. Diagn. – 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 219–234. https://doi.org/10.1586/14737159.2015.969244

7. Plant, D. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA / D. Plant, A. G. Wilson, A. Barton // Nat. Rev. Rheumatol. – 2014. – Vol. 10, N 6. – P. 329–337. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.16

8. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics / G. Dennis Jr. [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2014. – Vol. 16, N 2. – P. R90. https://doi.org/10.1186/ar4555

9. Townsend, M. J. Molecular and cellular heterogeneity in the rheumatoid arthritis synovium: clinical correlates of synovitis / M. J. Townsend // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 539–549. https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.10.024

10. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / K. L. Hyrich [et al.] // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45, N 12. – P. 1558–1565. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel149

11. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA / J. L. Nam [et al.] // Ann. Rheumatic Dis. – 2010. – Vol. 69, N 6. – P. 976–986. https://doi.org/10.1136/ard.2009.126573

12. Daïen, C. I. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine / C. I. Daïen, J. Morel // Mediators Inflamm. – 2014. – Vol. 2014. – Art. ID 386148. https://doi.org/10.1155/2014/386148

13. Body mass index is an independent risk factor for not achieving sustained remission in early rheumatoid arthritis: results from the CATCH observational study / S. M. Goodman [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 138.2–139. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1973

14. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine / E. Gremese [et al.] // Arthritis Care Res. – 2012. – Vol. 65, N 1. – P. 94–100. https://doi.org/10.1002/acr.21768

15. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts / S. Saevarsdottir [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 63, N 1. – P. 26–36. https://doi.org/10.1002/art.27758

16. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register / L. E. Kristensen [et al.] // Rheumatology. – 2007. – Vol. 47, N 4. – P. 495–499. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken002

17. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British society for rheumatology biologics register / M. M. Soliman [et al.] // J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 39, N 2. – P. 240–246. https://doi.org/10.3899/jrheum.110610

18. Van Schouwenburg, P. A. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis / P. A. van Schouwenburg, T. Rispens, G. J. Wolbink // Nat. Rev. Rheumatol. – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 164–172. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.4

19. Кундер, Е. В. Иммуногенность блокаторов фактора некроза опухоли альфа как причина резистентности к терапии / Е. В. Кундер // Лечеб. дело. – 2017. – № 2. – С. 55–64.

20. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis / J. D. Isaacs [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 72, N 3. – P. 329–336. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201117

21. Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment / P. Lal [et al.] // Arthritis. Rheum. – 2011. – Vol. 63, N 12. – P. 3681–3691. https://doi.org/ 10.1002/art.30596

22. Personalized medicine for rheumatoid arthritis:serological and clinical patients profiles to optimize B and T cell targeted therapy / E. Feist [et al.] // Z. Rheumatol. – 2013. – Vol. 72, N 1. – P. 49–58. https://doi.org/ 10.1007/s00393-011-0885-4

23. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis / J. Sellam [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2016. – Vol. 18, N 1. – P. 294. https://doi.org/ 10.1186 / s13075-016-1190-z

24. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-tnfa agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis / Q. Lv [et al.] // Plos ONE. – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. e89442. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089442

25. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial / D. Porter [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388, N 10041. – P. 239–247. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00380-9

26. Singh, J. A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review / J. A. Singh, S. Beg, M. A. Lopez-Olivo // J. Rheumatol. – 2011. – Vol. 38, N 1. – P. 10–20. https://doi.org/10.3899/jrheum.100717

27. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis / R. Alfonso-Cristancho [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2016. – Vol. 36, N 1. – P. 25–34. https://doi.org/10.1007/s10067-016-3435-2

28. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial / C. Gabay [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 381, N 9877. – P. 1541–1550. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60250-0

29. Alam, J. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy / J. Alam, I. Jantan, S. N. A. Bukhari // Biomed. Pharmacother. – 2017. – Vol. 92. – P. 615–633. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055

30. Nishimoto, N. Interleukin 6: from bench to bedside / N. Nishimoto, T. Kishimoto // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2006. – Vol. 2, N 11. – P. 619–626. https://doi.org/10.1038/ncprheum0338

31. Effectiveness of biologic and non biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: new evidence from real-world data / S. K. Paul [et al.] // Semin. Arthr. Rheum. – 2018. – Vol. 47, N 4. – P. 478–484. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.001

32. Pandian, V. P. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies / V. P. Pandian, R. Srinivasan // Clin. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 9. – P. 393–397. https://doi.org/10.2147/opth.s77210

33. Assmann, G. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers / G. Assmann, M. Pfreundschuh, J. Voswinkel // Clin. Exp. Rheumatol. – 2010. – Vol. 28, N 1, suppl. 57. – P. 81–83.

34. Chandra, P. A. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome / P. A. Chandra, Y. Margulis, C. Schiff // Am. J. Ther. – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 321–322. https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e318164bf32

35. Iaccheri, B. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis / B. Iaccheri [et al.] // Ocul. Immunol. Infamm. – 2010. – Vol. 18, N 3. – P. 223–225. https://doi.org/10.3109/09273941003739928

36. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / T. A. Barczyńska [et al.] // Reumatologia. – 2015. – Vol. 5. – P. 279–285. https://doi.org/10.5114/reum.2015.55832

37. Double disease in rheumatology: coexistence of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis / R. Mazzucchelli [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 1992. – Vol. 10 (1). – P. 83–85.

38. Toussirot, E. Crohn's disease associated with seropositive rheumatoid arthritis / E. Toussirot, D. Wendling // Clin. Exp. Rheumatol. – 1997. – Vol. 15, N 3. – P. 307–311.

39. Bogas, M. Erosive enteropathy in a patient with polyarthritis / M. Bogas, M. C. Afonso, D. Araújo // Acta Reumatol. Port. – 2006. – Vol. 31, N 4. – P. 349–354.

40. Ulcerative colitis and rheumatoid arthritis: a rare association--case report / V. A. Cruz [et al.] // Rev. Bras. Reumatol. – 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 648–650.

41. Azevedo, V. F. Concurrent rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in one patient: the importance of new classification criteria / V. F. Azevedo, P. G. Buiar // Rev. Bras. Reumatol. (En. ed.). – 2013. – Vol. 53, N 1. – P. 111–119. https://doi.org/10.1016/s2255-5021(13)70011-7

42. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset / H. S. El-Gabalawy [et al.] // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42, N 8. – P. 1696–1705. https://doi.org/10.1002/1529-0131(199908)42:8<1696::aid-anr19>3.0.co;2-k

43. Jajić, Z. HLA B27 antigen and rheumatoid arthritis / Z. Jajić, I. Jajić // Acta Med. Iugosl. – 1991. – Vol. 45, N 3. – P. 195–202.

44. Ultrasonographic assessment of enthesitis in HLA-B27 positive patients with rheumatoid arthritis, a matched case-only study / A. Mera-Varela [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e58616. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058616

45. HLA-B27 in French patients with rheumatoid arthritis / A. Saraux [et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 26, N 4. – P. 269–271. https://doi.org/10.3109/03009749709105315

46. Jurik, A. G. Radiographic visualisation of seropositive rheumatoid arthritis in carriers of HLA-B27 / A. G. Jurik, A. de Carvalho, H. Graudal // RöFo – Fortschritte auf dem Gebiet der R. – 1987. – Vol. 147, N 7. – P. 14–20. https://doi.org/10.1055/s-2008-1048582

References

1. Smolen J. S., Breedveld F. C., Burmester G. R., Bykerk V., Dougados M., Emery P. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, vol. 75, no. 1, pp. 3–15. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207524

2. Kiely P. D. W. Biologic efficacy optimization – a step towards personalized medicine. *Rheumatology*, 2015, vol. 55, no. 5, pp. 780–788. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev356

3. Joensuu J. T., Huoponen S., Aaltonen K. J., Konttinen Y. T., Nordström D., Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e0119683. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119683

4. Firestein G. S. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2014, vol. 16, no. 3, art. 114. https://doi.org/10.1186/ar4593

5. Kunder E. V., Volkova M. V., Buglova A. E., Rudenko E. V., Maslinskaya L. N., Petrovich D. M. et al. Clinical polymorphism of rheumatoid arthritis in the Belarusian patient population. *Meditsina* [Medicine], 2017, no. 2, pp. 63–70 (in Russian).

6. Gibson D. S., Bustard M. J., McGeough C. M., Murray H. A., Crockard M. A., McDowell A., Blayney J. K., Gardiner P. V., Bjourson A. J. Current and future trends in biomarker discovery and development of companion diagnostics for arthritis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2014, vol. 15, no. 2, pp. 219–234. https://doi.org/10.1586/14737159.2015.969244

7. Plant D., Wilson A. G., Barton A. Genetic and epigenetic predictors of responsiveness to treatment in RA. *Nature Reviews Rheumatology*, 2014, vol. 10, no. 6, pp. 329–337. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.16

8. Dennis Jr. G., Holweg C. T., Kummerfeld S. K., Choy D. F., Setiadi A., Hackney J. A. et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthritis Research and Therapy*, 2014, vol. 16, no. 2, pp. R90. https://doi.org/10.1186/ar4555

9. Townsend M. J. Molecular and cellular heterogeneity in the Rheumatoid Arthritis synovium: clinical correlates of synovitis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2014, vol. 28, no. 4, pp. 539–549. https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.10.024

10. Hyrich K. L., Watson K. D., Silman A. J., Symmons D. P. M. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*, 2006, vol. 45, no. 12, pp. 1558–1565. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel149

11. Nam J. L., Winthrop K. L., van Vollenhoven R. F, Pavelka K., Valesini G., Hensor E. M. A. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, vol. 69, no. 6, pp. 976–986. https://doi.org/10.1136/ard.2009.126573

12. Daïen C. I., Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators of Inflammation*, 2014, vol. 2014, art. ID 386148. https://doi.org/10.1155/2014/386148

13. Goodman S. M., Ma Y., Zhang W., Schulman E., Bartlett S. J., Andersen K. M. et al. Body mass index is an independent risk factor for not achieving sustained remission in early rheumatoid arthritis: results from the CATCH observational study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, vol. 74, suppl. 2, pp. 138.2–139. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1973

14. Gremese E., Carletto A., Padovan M., Atzeni F., Raffeiner B., Giardina A. R. et al. Obesity and reduction of the response rate to anti-tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis: an approach to a personalized medicine. *Arthritis Care and Research*, 2012, vol. 65, no. 1, pp. 94–100. https://doi.org/10.1002/acr.21768

15. Saevarsdottir S., Wedrén S., Seddighzadeh M., Bengtsson C., Wesley A., Lindblad S., Askling J., Alfredsson L., Klareskog L. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor

necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis and Rheumatism*, 2010, vol. 63, no. 1, pp. 26–36. https://doi.org/10.1002/art.27758

16. Kristensen L. E., Kapetanovic M. C., Gülfe A., Soderlin M., Saxne T., Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology*, 2007, vol. 47, no. 4, pp. 495–499. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken002

17. Soliman M. M., Hyrich K. L., Lunt M., Watson K. D., Symmons D. P. M., Ashcroft D. M. Effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: observational study from the British society for rheumatology biologics register. *Journal of Rheumatology*, 2011, vol. 39, no. 2, pp. 240–246. https://doi.org/10.3899/jrheum.110610

18. Van Schouwenburg P. A., Rispens T., Wolbink G. J. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 164–172. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.4

19. Kunder E. V. Immunogenicity of tumor necrosis factor-alpha blockers as a cause of resistance to therapy. *Lechebnoe delo* [Therapeutics], 2017, no. 2, pp. 55–64 (in Russian).

20. Isaacs J. D., Cohen S. B., Emery P., Tak P., Wang J., Lei G., Williams S., Lal P., Read S. J. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, vol. 72, no. 3, pp. 329–336. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201117

21. Lal P., Su Z., Holweg C. T., Silverman G. J., Schwartzman S., Kelman A., Read S., Spaniolo G., Monroe J. G., Behrens T. W., Townsend M. J. Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment *Arthritis and Rheumatism*, 2011, vol. 63, no. 12, pp. 3681–3691. https://doi.org/ 10.1002/art.30596

22. Feist E., Dörner T. Personalized medicine for rheumatoid arthritis:serological and clinical patients profiles to optimize B and T cell targeted therapy. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2013, vol. 72, no. 1, pp. 49–58. https://doi.org/ 10.1007/s00393-011-0885-4

23. Sellam J., Riviere E., Courties A., Rouzarie P.-O., Tolusso B., Vital E. M., Emery P., Ferraccioli G., Soubrier M., Ly B., Chavez H. H., Taoufic Y., Dougados M., Mariette X. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 2016, vol. 18, no. 1, p. 294. https://doi.org/ 10.1186 / s13075-016-1190-z

24. Lv Q., Yin Y., Li X., Shan G., Wu X., Liang D., Li Y., Zhang X. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNFa agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 2, p. e89442. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089442

25. Porter D., van Melckebeke J., Dale J., Messow C. M., McConnachie A., Walker A. et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*, 2016, vol. 388, no. 10041, pp. 239–247. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00380-9

26. Singh J. A., Beg S., Lopez-Olivo M. A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *Journal of Rheumatology*, 2011, vol. 38, no. 1, pp. 10–20. https://doi.org/10.3899/jrheum.100717

27. Alfonso-Cristancho R., Armstrong N., Arjunji R., Riemsma R., Worthy G., Ganguly R., Kleijnen J. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 2016, vol. 36, no. 1, pp. 25–34. https://doi.org/10.1007/s10067-016-3435-2

28. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., Dikranian A., Alten R., Pavelka K. et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*, 2013, vol. 381, no. 9877, pp. 1541–1550. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60250-0

29. Alam J., Jantan I., Bukhari S. N. A. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, vol. 92, pp. 615–633. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.055

30. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2006, vol. 2, no. 11, pp. 619–626. https://doi.org/10.1038/ncprheum0338

31. Paul S. K., Montvida O., Best J. H., Gale S., Pethoe-Schramm A., Sarsour K. Effectiveness of biologic and non biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153,788 patients with rheumatoid arthritis: new evidence from real-world data. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2018, vol. 47, no. 4, pp. 478–484. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.001

32. Pandian V. P., Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clinical Ophthalmology*, 2015, vol. 9, pp. 393–397. https://doi.org/10.2147/opth.s77210

33. Assmann G., Pfreundschuh M., Voswinkel J. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2010, vol. 28, no. 1, suppl. 57, pp. 81–83.

34. Chandra P. A., Margulis Y., Schiff C. Rituximab is useful in the treatment of Felty's syndrome. *American Journal of Therapeutics*, 2008, vol. 15, no. 4, pp. 321–322. https://doi.org/10.1097/mjt.0b013e318164bf32

35. Iaccheri B., Androudi S., Bocci E. B., Gerli R., Cagini C., Fiore T. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2010, vol. 18, no. 3, pp. 223–225. https://doi.org/10.3109/09273941003739928

36. Barczyńska T. A., Węgierska M., Żuchowski P., Dura M., Zalewska J., Waszczak M., Jeka S. Coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Reumatologia*, 2015, vol. 5, pp. 279–285. https://doi.org/10.5114/reum.2015.55832

37. Mazzucchelli R., Yebra M., Barbadillo C., Berrocal E., Gea J. C., Andreu-Sanchez J. L. Double disease in rheumatology: coexistence of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1992, vol. 10, no. 1, pp. 83–85.

38. Toussirot E., Wendling D. Crohn's disease associated with seropositive rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1997, vol. 15, no. 3, pp. 307–311.

39. Bogas M., Afonso M. C., Araújo D. Erosive enteropathy in a patient with polyarthritis. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 2006, vol. 31, no. 4, pp. 349–354.

40. Cruz V. A., Yamaguchi L., Ribeiro C. N., Magalhães Vde O., Rego J., Silva N. A. Ulcerative colitis and rheumatoid arthritis: a rare association – case report. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2012, vol. 52, no. 4, pp. 648–650.

41. Azevedo V. F., Buiar P. G. Concurrent rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis in one patient: the importance of new classification criteria. *Revista Brasileira de Reumatologia* (English Edition), 2013, vol. 53, no. 1, pp. 111–119. https://doi.org/10.1016/s2255-5021(13)70011-7

42. El-Gabalawy H. S., Goldbabach-Mansky R., Smith D., Arayssi T., Bale S., Gulko P. et al. Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis and Rheumatism*, 1999, 42, no. 8, pp. 1696–1705. https://doi.org/10.1002/1529-0131(199908)42:8<1696::aid-anr19>3.0.co;2-k

43. Jajić Z., Jajić I. HLA B27 antigen and rheumatoid arthritis. *Acta Medica Iugoslavica*, 1991, vol. 45, no. 3, pp. 195–202.

44. Mera-Varela A., Ferreiro-Iglesias A., Perez-Pampin E., Porto-Silva M., Gómez-Reino J. J., Gonzalez A. Ultrasonographic assessment of enthesitis in HLA-B27 positive patients with rheumatoid arthritis, a matched case-only study. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 3, p. e58616. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058616

45. Saraux A., Guedes C., Allain J., Vails I., Baron D., Youinou P., Le Goff P. HLA-B27 in French patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1997, vol. 26, no. 4, pp. 269–271. https://doi.org/10.3109/03009749709105315

46. Jurik A. G., de Carvalho A., Graudal H. Radiographic visualisation of seropositive rheumatoid arthritis in carriers of HLA-B27. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 1987, vol. 147, no. 7, pp. 14–20. https://doi.org/10.1055/s-2008-1048582

Информация об авторах

Волкова Маргарита Васильевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: margovolkova@gmail.com

Кундер Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: elsid7@mail.ru

Information about the authors

Marharyta V. Volkava – Ph. D. (Med.), Leading researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: margovolkova@gmail.com

Alena V. Kunder – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elsid7@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 61.618.19
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-503-510

Поступила в редакцию 10.11.17
Received 10.11.17

Т. В. Пятчанина, А. Н. Огородник

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

МОДЕЛИ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. В настоящем обзоре изучен ряд моделей для определения вероятных путей течения опухолевого процесса, выживаемости пациентов и прогнозирования риска развития рака молочной железы. Данные модели учитывают такие факторы, как образ жизни, выявляемость мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, семейная история, а также предикативные и прогностические факторы (клинические, молекулярно-биологические).

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностические модели риска развития рака молочной железы, факторы риска, семейная история, репродуктивные факторы

Для цитирования: Пятчанина, Т. В. Модели риска развития рака молочной железы / Т. В. Пятчанина, А. Н. Огородник // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 503–510. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-503-510

T. V. Pyatchanina, A. N. Ohorodnyk

R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

RISK MODELS FOR BREAST CANCER

Abstract. Scientific evidence indicates the stabilization of indicators of morbidity and mortality from breast cancer in women in Ukraine and the existence of a number of models for predicting the breast cancer risk with the consideration of life style factors, detectable mutations of *BRCA1* and *BRCA2* genes, family history, as well as predicative and prognostic factors (clinical, molecular-biological) to determine the possible ways of the tumor process and the survival of breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, prognostic risk models for breast cancer, risk factors, family history, reproductive factors

For citation: Pyatchanina T. V., Ohorodnyk A. N. Risk models for breast cancer. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 503–510 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-503-510

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) у женщин является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. По данным GLOBOCAN [1], в 2015 г. от рака умерло 8,8 млн человек, из них от РМЖ – 571 тыс. В слаборазвитых регионах РМЖ у женщин является наиболее распространенной причиной смерти (14 % от общего количества больных раком), в регионах с более высоким уровнем развития – второй причиной смерти (15,4 % от общего количества больных раком) [2].

Украина также относится к числу стран, где РМЖ у женщин является наиболее распространенным онкологическим заболеванием. За последние годы уровень заболеваемости РМЖ на Украине удалось стабилизировать. Так, в 2011 г. заболеваемость РМЖ на 100 тыс. населения составила 70,9 (грубый показатель), в 2013–2014 гг. – 72,3 (грубый показатель), в 2015–2016 гг. – 73,8 (грубый показатель). При этом почти 52 % случаев РМЖ диагностируется у женщин трудоспособного возраста [3].

РМЖ относится к заболеваниям, возникновение которых связывают с различными факторами риска – наследственными, репродуктивными факторами и факторами окружающей среды. В основном злокачественные новообразования – это результат накопления мутаций и эпигенетических изменений в соматических клетках человека. Врожденные мутации в генах, ассоциированных с РМЖ [3], приводят к риску возникновения РМЖ в течение жизни у 5–7 % женщин.

© Пятчанина Т. В., Огородник А. Н., 2018

Примерно в 40 % случаев за развитие наследственного РМЖ ответственны гены *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированные с РМЖ.

Риск заболеть РМЖ возрастает в течение жизни, однако более важным, чем возраст, фактором риска возникновения РМЖ является, вероятно, наличие отягощенной семейной истории. В оценке рисков имеет значение также поиск конкретных генетических факторов предрасположенности к РМЖ, таких как мутации генов-супрессоров опухолей BRCA в семье. В высокой доле спорадических РМЖ наследственные факторы, вероятно, играют важную роль, однако эти факторы сложно поддаются оценке. Поиск ассоциаций, связанных с геномом, является задачей будущих исследований.

Цель исследования – оценка прогностических моделей риска развития рака молочной железы посредством сравнительного анализа различных показателей.

Модели расчета риска прогнозирования РМЖ, которые базируются на различных комбинациях факторов риска и вычисляют риск РМЖ на определенный период или на всю жизнь женщины (модель Гейла [4], впоследствии измененная и дополненная, статистическая модель Клауса [5], модель IBIS [6], модель BOADICEA [7] и др.), известны с 1980-х годов.

В 1994–1995 гг. разработаны модели прогнозирования вероятности мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* для определения наследственной склонности к РМЖ [4].

Модель оценки риска РМЖ [4] разработана учеными США по результатам проекта Breast Cancer Detection Demonstration Project. В ее основу положены факторы, которые не являются генетическими и содержат ограниченную информацию о семейном анамнезе. В исследовании приняли участие более 280 тыс. женщин из 28 исследовательских центров США. Серия статистических исследований [8, 9] позволила получить данные о том, что такие факторы, как применение оральных контрацептивов, курение, использование пищевых добавок для усиления функции щитовидной железы, а также употребление лекарственных средств, не связаны со значительным увеличением риска РМЖ. С умеренным ростом риска развития РМЖ были связаны такие факторы, как употребление алкоголя в умеренных количествах [10], долгосрочная заместительная терапия эстрогенами и высокий рост. Однако выборки пациентов для подтверждения влияния этих факторов были недостаточными, чтобы полученные данные можно было считать надежными. Наибольшую прогностическую силу в оригинальной модели Гейла показали такие факторы, как семейный и медицинский анамнез, количество родов.

С использованием незначительного количества факторов риска (возраст менархе, первые роды, количество предыдущих биопсий МЗ и количество родственников первой степени родства с РМЖ) построена логистическая регрессия [4], которая позволяет рассчитать вероятность (%) возникновения РМЖ у женщины в определенном возрасте на протяжении двух временных периодов – в ближайшие 5 лет и на протяжении всей жизни.

Позже модель Гейла была модифицирована [11] с целью учета этнической принадлежности женщин, т. е. во внимание принимались популяционные коэффициенты заболеваемости РМЖ.

Опираясь на результаты популяционного исследования, проведенного методом случай–контроль, Центры по контролю заболеваний (Centers for Disease Control) в США разработали модель прогнозирования семейного риска развития РМЖ – модель Клауса**.** С учетом географического региона проведено сопоставление данных исследования 4730 гистологически подтвержденных случаев РМЖ у женщин в возрасте 20–54 лет и данных 4688 человек контрольной группы. Семейный анамнез в отношении случаев РМЖ у матерей и сестер был собран путем опроса лиц основной и контрольной групп [5].

Сегрегационный анализ, выполненный авторами [5], показал, что наличие единой редкой аутосомно-доминантной аллели, носителем которой является 1 женщина из 300, повышает вероятность возникновения РМЖ. Установлено, что влияние генотипа на риск развития РМЖ зависит от возраста женщины. Носители аллели подвергаются большему риску во всех возрастных группах, хотя соотношение возрастных рисков было наивысшим в молодом возрасте и после этого неуклонно снижалось. Доля женщин, которые являются носителями этой аллели, была самой высокой (36 %) среди женщин возрастной группы 20–29 лет, а с возрастом постепенно умень-

шалась (до 1 % у лиц 80 лет и старше). Согласно прогнозу, кумулятивный риск развития РМЖ в течение жизни для женщин, которые являются носителями аллели, будет высоким (около 92 %), в то время как для женщин, которые не являются ее носителями, он составит, по некоторым оценкам, 10 %.

Авторами этой модели приведены таблицы расчета риска РМЖ [12] в течение жизни для большинства комбинаций пораженных родственников первой и второй степени родства. Представленные в таблице данные не учитывают риски при некоторых комбинациях родственников (например, матери и бабушки по материнской линии), однако этот риск может быть оценен с помощью комбинации мать–тетя по материнской линии.

Сравнительный анализ прогностического потенциала моделей Гейла и Клауса [13] показал, что они довольно плохо согласуются между собой, при этом наибольшие расхождения в результатах прогноза наблюдаются в отношении женщин, в анамнезе которых не было родов, отмечалось несколько доброкачественных результатов биопсии молочной железы, а в семейной истории – у значительного числа пораженных родственниц по отцовской линии и среди родственниц первой степени родства.

Еще одним недостатком таблиц Клауса является то, что они отражают риски для женщин, исходя из эпидемиологической ситуации 1980-х годов в США, т. е. не учитывают текущий уровень заболеваемости в Северной Америке и большинстве стран Европы. Следовательно, для расчета риска заболеть РМЖ в течение жизни необходима корректировка в сторону увеличения на 3–4 %.

G. Parmigiani с соавт. [14] разработали модель BRCAPRO, которая использует следующие прогностические факторы: данные о мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, распространенность РМЖ среди носителей мутации, наличие заболевания в семье, возраст заболевших родственников первой и второй степени родства с обеих сторон. Модель BRCAPRO построена исключительно на прогностической силе факторов наследственности и дает возможность оценки статуса мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* в семье, т. е. вычисления риска РМЖ с использованием вероятности мутации указанных генов. Создание специальной компьютерной программы для модели BRCAPRO [9] повысило степень оперативности и эффективности обработки исходных переменных о семейном анамнезе. Основным недостатком этой модели оценки риска РМЖ является то, что она не учитывает информации о других РМЖ-ассоциированных генах, а следовательно, этот показатель будет занижен в семьях, члены которой страдают только РМЖ.

Недостатки моделей Гейла, Клауса и BRCAPRO компенсирует модель IBIS [15], которая предполагает комплексный подход к оценке риска развития РМЖ, базирующийся на данных семейной истории в отношении РМЖ и рака яичников, показателях репродуктивной истории и наличия доброкачественных заболеваний МЗ (атипичная гиперплазия). Для построения модели частично использовали результаты исследования International Breast Intervention Study [16] и другие эпидемиологические данные. Основным преимуществом модели IBIS по сравнению с моделями Клауса и BRCAPRO является тот факт, что модель IBIS делает поправку как на статус генов с различной пенетрантностью (гены *BRCA1* и *BRCA2*), так и на низкую пенетрантность гена *BRCAX*. По мнению авторов [17], модель IBIS является наиболее удачной и дает возможность получения наиболее валидных результатов при оценке риска РМЖ.

Используя сегрегационный анализ, группа исследователей [7] построила модель (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, BOADICEA), которая позволяет прогнозировать заболеваемость РМЖ и раком яичников. В этой модели алгоритм определения чувствительности (восприимчивости) для лиц с РМЖ и раком яичников базируется на определении мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и общем мультипликативном эффекте множественных генов, который оказывает дополнительное незначительное влияние на риск развития РМЖ. Показано, что в целом семейный риск развития РМЖ, предсказанный моделью, близок к тому, который наблюдается в эпидемиологических исследованиях. При этом прогнозируемые показатели распространенности мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* среди не учтенных в исследовании случаев РМЖ и рака яичников согласуются с данными популяционных исследований.

Сравнительный анализ результатов, полученных с использованием этих прогностических моделей, показал, что расчеты авторов модели BOADICEA были точнее, чем полученные с помощью моделей Клауса и BRCAPRO. Кроме того, использование данной модели дает возможность рассчитать прогнозные вероятностные случаи мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* и риск развития рака у лиц с отягощенной семейной историей.

Кроме широко используемых описанных моделей разработан ряд моделей/скрининговых систем для оценки вероятности мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в зависимости от семейного анамнеза. Некоторые из более ранних моделей, таких как модель F. Couch [12] и модель D. Shattuck-Eidens [18], разработаны еще до широкого применения генетического тестирования. Так, модель F. Couch, например, была основана на исследовании методом ПЦР образцов ДНК крови 263 женщин с РМЖ, 169 из которых были отнесены к группе высокого риска по признаку отягощенной семейной истории (1–11 случаев РМЖ на семью).

Авторы работы [12] разработали модель прогнозируемых оценок вероятности определения мутации *BRCA1* на основе оптимальной многомерной логистической регрессии с использованием переменных, которые были предсказаны мутациями *BRCA1* в одномерном анализе. Для использования этой модели, а именно для прогноза мутации *BRCA1* для женщин определенного возраста (35–59 лет) в семьях, отягощенных по РМЖ, раку яичников или обеим нозологиям, необходимы детальные данные семейной истории.

Манчестерская балльная система (МБС) представляет собой ручной подсчет баллов с помощью таблиц и основана на данных о наличии или отсутствии у пробанда и его родственников I, II и III степени родства РМЖ, рака яичников, рака предстательной железы, поджелудочной железы с указанием возраста манифестации онкологической патологии в семье. МБС (версия 2009 г.) дополнительно включает клинико-морфологические данные опухолей молочной железы, в частности степень патогистологической градации опухолей и т. д. [19].

Модель Penn II создана с целью прогнозирования вероятности предварительного теста на наличие мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*. В целом, принято считать, что при наличии 5–10 % мутаций необходимо проведение генетического тестирования. Модель прогнозирует не риск РМЖ, а только риск мутации *BRCA1* и *BRCA2*. Предполагается включение следующих сведений о семейном анамнезе в трех поколениях: число женщин в семье с диагнозом РМЖ и раком яичников, отдельные случаи рака яичников или рака фаллопиевых труб при отсутствии РМЖ, количество случаев РМЖ у жещин в возрасте до 50 лет, наличие злокачественной опухоли молочной железы у матери и дочери, наличие билатерального РМЖ, РМЖ у мужчин, а также случаи рака поджелудочной железы и предстательной железы в семье [20].

Алгоритм Myriad для прогнозирования вероятности возникновения РМЖ учитывает следующие риски: наличие или отсутствие РМЖ и рака яичников у пациентки и/или у родственниц первой или второй степени родства, возраст манифестации заболевания (менее 50 или более 50 лет) и факт этнической принадлежности пациентки к евреям-ашкенази [21].

Элементарные табличные или скрининговые системы просты в использовании и могут генерировать результаты прогноза в течение 1–2 мин, в то время как компьютерные программы при всей легкости и оперативности предоставления данных требуют 10–20 мин на введение переменных. Тем не менее, последние можно с успехом применять в клиниках с целью получения родословных и хранения информации. Исследования по оценке риска мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* являются более распространенными, чем по оценке риска РМЖ на длительный период времени [6, 9]. Однако избежать ошибок при использовании этих моделей, таблиц или скрининговых систем не удается, поэтому требуется коррекция последних с учетом нового объема информации.

D. G. Evans с соавт. [19] была проведена проспективная проверка четырех моделей оценки риска – Гейла, Клауса, BRCAPRO и IBIS. В работе исследовали критерии согласованности и дискриминационности этих моделей. Для оценки точности прогноза использовали данные, полученные при обследовании 1933 женщин, участвовавших в исследовании “Family History Evaluation and Screening Programme”, из которых у 52 человек впоследствии был обнару-

Факторы риска развития рака молочной железы в существующих моделях оценки риска [2]

Risk factors for breast cancer in existing risk assessment models [2]

Показатель	Модель Гейла	Модель Клауса	Модель BRCAPRO	Модель IBIS	Модель BOADICEA
Личная информация					
Возраст (20–70 лет)	Да	Да	Да	Да	Да
Индекс массы тела	Нет	Нет	Нет	Так	Нет
Употребление алкоголя (0–4 ед.)	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Гормональные/репродуктивные факторы					
Возраст наступления менархе	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Возраст первого рождения ребенка	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Возраст наступления менопаузы	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Применение заместительной гормональной терапии	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Применение оральных контрацептивов	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Грудное вскармливание	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Уровень эстрогена в плазме крови	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Биопсия ткани молочной железы	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Атипичная гиперплазия протоков	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Лобулярная карцинома *in situ*	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Плотность ткани молочной железы	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Семейный анамнез					
Родственники первой степени родства	Да	Да	Да	Да	Да
Родственники второй степени родства	Нет	Да	Да	Да	Да
Родственники третьей степени родства	Нет	Нет	Нет	Да	
Возраст начала манифестации РМЖ	Нет	Да	Да	Да	Да
Двусторонний РМЖ	Нет	Нет	Да	Да	Да
Рак яичников	Нет	Нет	Да	Да	Да
РМЖ у мужчин	Нет	Нет	Да	Да	Да

жен рак. При применении моделей использовали данные обследуемых женщин для оценки риска развития РМЖ. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 5,27 года (см. таблицу).

Точность моделей в отдельных случаях оценивали с помощью построения таблицы сопряженности и кривой ROC (Receiver Operator Characteristic) с расчетом показателя AUC (Area Under Curve) [22]. ROC-кривая показывает соотношение между долей от общего количества верно классифицированных положительных случаев и долей от общего количества неверно классифицированных отрицательных случаев и позволяет рассчитать AUC, что является главным результатом анализа. При AUC = 1 модель считается «идеальной».

Особенностью моделей является полное отсутствие учета прогностического потенциала факторов экологической среды проживания, что характерно для населения промышленно развитых стран, в том числе Украины и Беларуси. В Украине РМЖ занимает первое место по заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований у женщин. Риск возникновения РМЖ в течение жизни составляет 8–12 % [23].

Заключение. Проведен сравнительный анализ современных литературных данных о прогностических моделях риска РМЖ у женщин. На сегодняшний день существует два подхода в построении прогностических моделей. Один основан на оценке риска развития РМЖ с мутацией в гене или без нее, другой – на оценке риска носительства мутации в генах высокого риска *BRCA1* и *BRCA2*. Некоторые модели способны прогнозировать как риски мутации гена, так и риски развития РМЖ, однако точность этих моделей лимитирована.

Современные модели оценки риска основаны на комбинации различных факторов риска и имеют общую высокую прогностическую силу.

С накоплением новых данных молекулярной биологии и генетики, развитием информационных технологий и применением их возможностей для математической обработки данных прогностические модели оценки риска развития РМЖ совершенствуются, что требует повторной валидации процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. GLOBOCAN database [Electronic resource] // IARC: International Association of Cancer Registries. – Mode of access : http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101&Itemid=578. – Date of access : 20.09.2018.

2. Данные ВОЗ по заболеваемостью раком, 2014 год [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа : http://www.who.int/cancer/country-profiles/ru/. – Дата доступа : 20.09.2018.

3. Онкогеном РГЗ [Электронный ресурс] // Майбутнє без раку. – Режим доступа : http://breast-cancer.org.ua/database.html. – Дата доступа : 20.09.2018.

4. Projecting individulized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually / M. Gail [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1989. – Vol. 81, N 24. – P. 1879–1886. https://doi.org/10.1093/jnci/81.24.1879

5. Claus, E. B. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer / E. B. Claus, N. Risch, W. D. Thompson // Cancer. – 1994. – Vol. 73, N 3. – P. 643–651. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940201)73:3<643::aid-cncr2820730323>3.0.co;2-5

6. Evaluation of models to predict BRCA germline mutations / H. H. Kang [et al.] // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 95, N 7. – P. 914–920. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603358

7. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer / A. C. Antoniou [et al.] // Br. J. Cancer. – 2004. – Vol. 91, N 8. – P. 1580–1590. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602175

8. Optimal selection for BRCA1 and BRCA2 mutation testing using a combination of ‘easy to apply’ probability models / D. Bodmer [et al.] // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 95, N 6. – P. 757–762. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603306

9. Model-based predictions of BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center / K. M. Shannon [et al.] // Cancer. – 2002. – Vol. 94, N 2. – P. 305–313. https://doi.org/10.1002/cncr.10223

10. Alcohol consumption and ethyl carbamate / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Lion : International Agency for Research on Cancer, 2010. – 1424 p. – (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans ; Vol. 96).

11. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application / A. Freedman [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97, N 10. – P. 715–723. https://doi.org/10.1093/jnci/dji128

12. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer / F. Couch [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336, N 20. – P. 1409–1415. https://doi.org/10.1056/nejm199705153362002

13. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer / A. McTiernan [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2001. – Vol. 10, N 4. – P. 333–338.

14. Parmigiani, G. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2 / G. Parmigiani, D. A. Berry, O. Aguilar // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62, N 1. – P. 145–158. https://doi.org/10.1086/301670

15. IBIS software (Tyrer-Cuzick model) [Electronic resource] // Cancer Research UK. – Mode of access : http://www.cancertechnology.co.uk/ibis-software-tyrer-cuzick-model. – Date of access : 20.09.2018.

16. Cuzick, J. A brief review of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials / J. Cuzick // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 949. – P. 123–133.

17. Amir, E. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme / E. Amir // J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 40, N 11. – P. 807–814. https://doi.org/10.1136/jmg.40.11.807

18. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing / D. Shattuck-Eidens [et al.] // JAMA. – 1997. – Vol. 278, N 15. – P. 1242–1250. https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550150046034

19. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing / D. G. Evans [et al.] // J. Med. Genet. – 2009. – Vol. 46, N 12. – P. 811–817. https://doi.org/10.1136/jmg.2009.067850

20. The Penn II risk model [Electronic resource] // Basser Center for BRCA. – Mode of access : http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2. – Date of access : 20.09.2018.

21. BRCA Risk Calculator [Electronic resource] // MYRIAD. – Mode of access : http://www.myriadpro.com/brca-risk-calculator/. – Date of access : 20.09.2018.

22. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат [Электронный ресурс] // BaseGroup Labs. Технологии анализа данных. – Режим доступа : http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic/. – Дата доступа : 20.09.2018.

23. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Электронный ресурс] / З. П. Федоренко [та ін.] // Бюл. Нац. канцер-реестру України. – 2016. – № 17. – Режим доступа : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm. – Дата доступа : 20.09.2018.

References

1. GLOBOCAN database. *IARC: International Association of Cancer Registries*. Available at: http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101&Itemid=578 (accessed 20.09.2018).

2. Cancer country profiles 2014. *World Health Organization*. Available at: http://www.who.int/cancer/country-profiles/en/http://www.who.int/cancer/country-profiles/ru/ (accessed 20.09.2018).

3. Onkogene of RGZ. *The future is cancer free*. Available at: http://breast-cancer.org.ua/database.html (accessed 20.09.2018) (in Russian).

4. Gail M. H., Brinton L. A., Byar D. P., Corle D. K., Green S. B., Schairer C., Mulvihill J. J. Projecting individulized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*, 1989, vol. 81, no. 24, pp. 1879–1886. https://doi.org/10.1093/jnci/81.24.1879

5. Claus E. B., Risch N., Thompson W. D. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. *Cancer*, 1994, vol. 73, no. 3, pp. 643–651. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940201)73:3<643::aid-cncr2820730323>3.0.co;2-5

6. Kang H. H., Williams R., Leary J., Ringland C., Kirk J., Ward R. Evaluation of models to predict BRCA germline mutations. *British Journal of Cancer*, 2006, vol. 95, no. 7, pp. 914–920. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603358

7. Antoniou A. C., Pharoah P. P. D., Smith P., Easton D. F. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British Journal of Cancer*, 2004, vol. 91, no. 8, pp. 1580–1590. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602175

8. Bodmer D., Ligtenberg M. J. L., van der Hout A. H., Gloudemans S., Ansink K., Oosterwijk J. C., Hoogerbrugge N. Optimal selection for BRCA1 and BRCA2 mutation testing using a combination of 'easy to apply' probability models. *British Journal of Cancer*, 2006, vol. 95, no. 6, pp. 757–762. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603306

9. Shannon K. M., Lubratovich M. L., Finkelstein D. M., Smith B. L., Powell S. N., Seiden M. V. Model-based predictions of BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center. *Cancer*, 2002, vol. 94, no. 2, pp. 305–313. https://doi.org/10.1002/cncr.10223

10. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. Vol. 96*. Lion, International Agency for Research on Cancer, 2010. 1424 p.

11. Freedman A. N., Seminara D., Gail M. H., Hartge P., Colditz G. A., Ballard-Barbash R., Pfeiffer R. M. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, vol. 97, no. 10, pp. 715–723. https://doi.org/10.1093/jnci/dji128

12. Couch F. J., DeShano M. L., Blackwood M. A., Calzone K., Stopfer J., Campeau L., Ganguly A., Rebbeck T., Weber B. L., Jablon L., Cobleigh M. A., Hoskins K., Garber J. E. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 1997, no. 336, pp. 1409–1415. https://doi.org/10.1056/nejm199705153362002

13. McTiernan A., Kuniyuki A., Yasui Y., Bowen D., Burke W., Culver J. B., Anderson R., Durfy S. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2001, vol. 10, no. 4, pp. 333–338.

14. Parmigiani G., Berry D. A., Aguilar O. Determining carrier-probabilities for breast cancer susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. *American Journal of Human Genetics*, 1998, vol. 62, no.1, pp. 145–158. https://doi.org/10.1086/301670

15. IBIS software (Tyrer-Cuzick model). *Cancer Research UK*. Available at: http://www.cancertechnology.co.uk/ibis-software-tyrer-cuzick-model (accessed: 20.09.2018).

16. Cuzick J. A brief review of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, vol. 949, pp. 123–133.

17. Amir E. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. Journal *of Medical* Genetics, 2003, vol. 40, no. 11, pp. 807–814. https://doi.org/10.1136/jmg.40.11.807

18. Shattuck-Eidens D., Oliphant A., McClure M., McBride C., Gupte J., Rubano T., Pruss D., Tavtigian S. V., Teng D. H.-F., Adey N., Staebell M., Gumpper K., Lundstrom R., Hulick M., Kelly M., Holmen J., Lingenfelter B., Manley S., Fujimura F., Luce M., Ward B., Cannon-Albright L., Steele L., Offit K., Gilewski T., Norton L., Brown K., Schulz Ch., Hampel H., Schluger A., Giulotto E., Zoli W., Ravaioli A., Nevanlinna H., Pyrhonen S., Rowley P., Loader S., Osborne M. P., Daly M., Tepler I., Weinstein P. L., Scalia J. L., Michaelson R., Scott R. J., Radice P., Pierotti M. A., Garber J. E., Isaacs C., Peshkin B., Lippman M. E., Dosik M. H., Caligo M. A., Greenstein R. M., Pilarski R., Weber B., Burgemeister R., Frank Th. S., Skolnick M. H., Thomas A. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA*, 1997, vol. 278, no. 15, pp. 1242–1250. https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550150046034

19. Evans D. G., Lalloo F., Cramer A., Jones E. A., Knox F., Amir E., Howell A. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing. *Journal of Medical Genetics*, 2009, vol. 46, no. 12, pp. 811–817. https://doi.org/10.1136/jmg.2009.067850

20. The Penn II risk model. *Basser Center for BRCA*. Available at: http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2 (accessed 20.09.2018).

21. BRCA Risk Calculator. *MYRIAD*. Available at: http://www.myriadpro.com/brca-risk-calculator/ (accessed 20.09.2018).

22. Logistic regression and ROC analysis are mathematical tools. *BaseGroup Labs. Data Analysis Technologies*. Available at: http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic/ (accessed 20.09.2018) (in Russian).

23. Fedorenko Z. P., Gulak L. O., Mikhailovich Yu. I., Gorokh Є. L., Rizhov A. Yu., Sumkina O. V., Kutsenko L. B. Cancer in Ukraine, 2014–2015. Incidence, mortality, indicators of the oncological service. *Byuleten' Natsional'nogo kantser-reestru* [Ukraïni Bulletin of the National Chancellery of Ukraine], 2016, no. 17. Available at: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm (accessed 20.09.2018) (in Ukrainian).

Информация об авторах

Пятчанина Тятьяна Витальевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, заведующий отделом. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины (ул. Васильковская, 45, 03022, г. Киев, Украина). E-mail: tanya_pyatchanina@ukr.net

Огородник Анна Николаевна – канд. техн. наук, науч. сотрудник. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины (ул. Васильковская, 45, 03022, г. Киев, Украина). E-mail: kassmail@ukr.net

Information about the authors

Tatyana V. Pyatchanina – Ph. D. (Biol.), Senior researcher, Head of the Department. Department of Research Management and Innovation R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences (45, Vasylkovskaya Str., 03022, Kiev, Ukraine). E-mail: tanya_pyatchanina@ukr.net

Anna N. Ohorodnyk – Ph. D. (Tech.), Researcher. R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences (45, Vasylkovskaya Str., 03022, Kiev, Ukraine). E-mail: kassmail@ukr.net

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ВУЧОНЫЯ БЕЛАРУСІ

SCIENTISTS OF BELARUS

АРНОЛЬД ФЕДОРОВИЧ СМЕЯНОВИЧ

(К 80-летию со дня рождения)



Арнольд Федорович Смеянович родился 11 августа 1938 г. в г. Брянске в семье кадрового офицера. Летом 1941 г. семья приехала к родственникам в д. Пуховичи Минской области, где их и застала война. Отец, Федор Алексеевич Смеянович, в те годы слушатель военной академии им. М. В. Фрунзе, был отозван из отпуска в армию. На фронте он командовал полком, а затем был начальником штаба 5-й Гвардейской воздушно-десантной бригады. Героически погиб в 1943 г. при форсировании Днепра. Галина Лукинична с тремя детьми осталась в оккупированной зоне. В 1944 г. с младшим сыном Арнольдом произошла трагедия – он попал под машину и получил тяжелые множественные травмы. Спас мальчика немецкий военный врач. Это событие и определило дальнейшую судьбу Арнольда Федоровича. Незадолго до освобождения за связь с партизанами семья Смеяновичей и их родственники были арестованы и помещены в концлагерь. Женщинам и детям удалось бежать, а все мужчины были казнены оккупантами.

В 1954 г. после успешного окончания Пуховичской средней школы Арнольд Федорович поступил в Минский мединститут, который окончил в 1960 г. Трудовой путь он начинал в качестве врача-хирурга в г. п. Дрибин Могилевской области. В те годы из-за разливов р. Проня город нередко был полностью отрезан от внешнего мира, поэтому молодому хирургу пришлось самостоятельно набираться опыта в области неотложной хирургии.

В 1963 г. А. Ф. Смеянович был принят на работу в Минскую областную клиническую больницу, где под руководством известного нейрохирурга профессора Э. И. Злотника приступил к научной деятельности, осваивая азы нейрохирургии. Кандидатскую диссертацию «Сравнительная оценка методов определения коллатерального кровообращения в полушарии мозга при пальцевой окклюзии сонной артерии» А. Ф. Смеянович успешно защитил в 1971 г. В 1960–1970-е годы коллективом под руководством Э. И. Злотника была осуществлена колоссальная работа, что и определило развитие ряда направлений советской нейрохирургии.

В 1981 г. в Украинском институте нейрохирургии (г. Киев) А. Ф. Смеяновичем была успешно защищена докторская диссертация «Микронейрохирургия неврином слухового нерва», которая определила дальнейшее развитие нейрохирургии основания черепа. В 1984 г. за успехи и достижения в белорусской нейрохирургии А. Ф. Смеянович был награжден знаком «Отличник здравоохранения СССР».

В 1989 г. А. Ф. Смеянович возглавил нейрохирургический отдел НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, которым он руководит до сегодняшнего дня. В это же время Арнольд Федорович был избран председателем Белорусского научного общества нейрохирургов.

В нейрохирургическом отделе в 1990-е годы произошли значительные кадровые изменения. На место опытных и заслуженных сотрудников пришли молодые нейрохирурги, которые активно включились как в практическую, так и в научную работу. Среди исследований тех лет следует выделить разработку методов диагностики и микрохирургического лечения грыж поясничных

межпозвонковых дисков и поясничного стеноза, методов нервной и мышечной пластики при повреждениях плечевого сплетения и др. Из числа этих молодых специалистов А. Ф. Смеянович начал создавать собственную нейрохирургическую школу. В 1993 г. ему было присвоено ученое звание профессора.

Развивая нейрохирургию в Беларуси, профессор А. Ф. Смеянович плодотворно работал во многих ее направлениях. В 1994 г. он стал лауреатом Государственной премии Республики Беларусь за цикл коллективных работ по изучению патогенеза, клиники и диагностики неврологических проявлений остеохондроза позвоночника. В том же году Арнольд Федорович за значительный вклад в науку, подготовку научных кадров был награжден Почетной грамотой Президиума Верховного Совета Республики Беларусь.

Вершины покоряются сильным и волевым. Такие люди стоят во главе белорусской науки, такие люди не на словах, а на деле ведут ее к успеху. Они умеют не только мечтать, но и осуществлять свои мечты. Твердость характера, целеустремленность Арнольда Федоровича – пример для подражания. В 1998 г. он был назначен директором Белорусского НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, которым успешно руководил до 2005 г. Тогда же, в 1998 г., ему было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь».

В 2000 г. А. Ф. Смеянович организовал и возглавил курс нейрохирургии в Белорусской медицинской академии последипломного образования (с 2004 г. – кафедра неврологии и нейрохирургии БелМАПО).

В 2003 г. по инициативе Арнольда Федоровича был проведен первый и единственный Съезд неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь. Нейрохирургическая секция на нем была представлена 18 докладами.

В 2004 г. А. Ф. Смеянович был избран членом-корреспондентом НАН Беларуси, в 2005 г. стал Почетным членом ассоциации нейрохирургов России, а в 2009 г. был избран академиком НАН Беларуси. Такую высокую оценку своей деятельности известный ученый получил за создание белорусской нейрохирургической школы и развитие высокотехнологичных методов современной нейрохирургии.

В 2013 г. Арнольд Федорович награжден орденом Отечества III степени. Помимо этого он награжден орденом Святой Анны III степени, а также 7 медалями.

Научные результаты Арнольда Федоровича впечатляют: им подготовлено 4 доктора и 19 кандидатов медицинских наук, опубликовано свыше 400 научных работ, в том числе более десятка книг и монографий, получено 25 патентов.

Академик А. Ф. Смеянович не только консультирует пациентов, но и ежегодно выполняет свыше 200 сложнейших операций. Он активно занимается научной работой, является членом бюро медицинского отделения НАН Беларуси, членом редакционных советов ряда отечественных и зарубежных научных медицинских журналов, председателем Совета по защите диссертаций.

Коллектив Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь и вся белорусская медицинская общественность искренне желают академику Арнольду Федоровичу Смеяновичу крепкого здоровья, долгих лет жизни и новых творческих успехов!