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

# ВЕСЦІ
# НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2019. Том 16. № 1

# ИЗВЕСТИЯ
# НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2019. Том 16. № 1

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** – Белорусская медицинская академия последипломного образования, 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. 2019. Том 16, № 1
*Выходит на русском, белорусском и английском языках*

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *Ю. А. Агейчик*

Подписано в печать 08.02.2019. Выход в свет 27.02.2019. Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 44 экз. Заказ 21.
Цена номера: индивидуальная подписка – 11,74 руб., ведомственная подписка – 28,19 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, 2019

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

# PROCEEDINGS
## OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

**MEDICAL SERIES. 2019. Vol. 16. No. 1**

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** – Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 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.*

PROCEEDING OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series. 2019. Vol. 16, No. 1.

*Printed in Russian, Belarusian and English languages*

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *Y. A. Aheichyk*

It is sent of the press 08.02.2019. Appearance 27.02.2019. Format 60× 84 $^{1}/_{8}$. Offset paper. The press digital.
Printed pages 14,88. Publisher's signatures 16,4. Cir culation 44 copies. Order 21.
Number price: individual subscription – 11,74 byn., departmental subscription – 28,19 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, 2019

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

## *ЗМЕСТ*

### КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

**Даниленко О. А., Макаревич Е. Р., Сердюченко Н. С.** Консервативное лечение травматических повреждений ротаторно-бицепитального комплекса ..... 7

**Амвросьева Т. В., Богуш З. Ф., Кишкурно Е. П., Байко С. В., Аринович А. С., Поклонская Н. В., Сукало А. В.** Инфекционный статус детей после трансплантации почки и опыт применения этиотропного лечения вирусных осложнений ..... 13

**Григоренко Е. А., Митьковская Н. П., Руммо О. О., Балыш Е. М., Володько Ю. С., Микульская О. В.** Неинвазивная визуализация коронарного кальциноза у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени ..... 23

**Ермолович М. А., Семейко Г. В., Самойлович Е. О.** Генетические варианты парвовируса B19, циркулирующие в Беларуси в течение эпидемического цикла инфекции (2005–2016) ..... 35

**Жура А. В., Куликовская В. И., Гилевская К. С., Красковский А. Н., Третьяк С. И., Агабеков В. Е.** Использование биодеградируемых материалов на основе альгината и пектинов в профилактике спайкообразования ..... 46

**Сутько И. П., Шляхтун А. Г., Титко О. В., Янкевич Н. В., Телегин П. Г., Колодко А. В., Зверинский И. В.** Гепатопротекторная эффективность самоэмульгирующейся композиции с берберином при экспериментальном токсическом поражении печени ацетаминофеном ..... 56

**Стельмашок В. И.** Внутристентовое рестенозирование в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий антеградным доступом ..... 65

**Повелица Э. А., Быстренков А. В., Подгайский В. Н., Пархоменко О. В., Доста Н. И., Шестерня А. М.** Эндоваскулярная и двухэтапная комбинированная реваскуляризация полового члена при артериогенной эректильной дисфункции ..... 77

**Девялтовская М. Г.** Звенья патогенеза пре- и перинатального поражения головного мозга у детей ..... 88

**Романовский Е. В., Волошенюк А. Н., Сердюченко Н. С.** Опыт оказания неотложной помощи при тяжелой механической травме на раннем госпитальном этапе ..... 93

### АГЛЯДЫ

**Титовец Э. П., Смеянович А. Ф., Козич П. В.** Коррекция нарушений церебрального водного обмена ..... 99

**Можейко Л. А.** Механизмы повреждения ацинарных клеток поджелудочной железы при остром алкогольном панкреатите ..... 108

**Кундер Е. В.** Рекомендации по ведению пациентов с аксиальным спондилоартритом ..... 117

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

# *CONTENTS*

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

**Danilenko O. A., Makarevich E. R., Serdiuchenko N. S.** Conservative treatment of traumatic injuries of the rotatory-bicepital complex ..... 7

**Amvrosieva T. V., Bohush Z. F., Kishkurno E. P., Baiko S. V., Arinovich A. S., Paklonskaya N. V., Sukalo A. V.** Infectious status of children after renal transplantation and experience of etiotropic treatment of viral complications ..... 13

**Grigorenko E. A., Mitkovskaya N. P., Rummo O. O., Balysh E. M., Valadzko Y. S., Mikulskaya O. V.** Noninvasive visualization of coronary calcinosis in patients with chronic terminal hepatopathy ..... 23

**Yermalovich M. A., Semeiko G. V., Samoilovich E. O.** Genetic variants of parvovirus B19 circulating in Belarus during the epidemic cycle of infection (2005–2016) ..... 35

**Zhura A. V., Kulikouskaya V. I., Hileuskaya K. S., Kraskouski A. N., Tretyak S. I., Agabekov V. E.** Application of bioderadable materials based on alginate and pectin to prevent the formation of peritoneal adhesions ..... 46

**Sutsko I. P., Shlyahtun A. G., Titko O. V., Yankevich N. V., Telegin P. G., Kolodko A. V., Zverinsky I. V.** Hepatoprotective action of the self-emulsifying system with berberine in experimental toxic liver injury by acetaminofen ..... 56

**Stelmashok V. I.** In-stent restenosis in the mid-term period after successful coronary arteries chronic total occlusion recanalization by antegrade approach ..... 65

**Povelitsa E. A., Bystrenkov A. V., Podgaiski V. N., Parhomenko O. V., Dosta N. I., Shesternja A. M.** Endovascular and two-stage combined revascularization of the penis at arteriogenic erectile dysfunction ..... 77

**Devyaltovskaya M. G.** Links of pathogenesis of pre- and perinatal damage of the children's brain ..... 88

**Romanovskiy E. V., Voloshenyuk A. N., Serdyuchenko N. S.** Experience of providing emergency assistance in case of severe mechanical trauma at an early hospital stage ..... 93

## REVIEWS

**Titovets E. P., Smeyanovich A. F., Kozich P. V.** Correction of the disorders of the cerebral water metabolism ..... 99

**Mozheiko L. A.** Mechanisms of damage acinar pancreatic cells in acute alcohol pancreatitis ..... 108

**Kundzer A. V.** Recommendations on the management of patients with axial spondyloarthritis ..... 117

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

## *КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА*

## *CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*

УДК 617.5-089.844
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-7-12

Поступила в редакцию 02.11.2018
Received 02.11.2018

**О. А. Даниленко[1], Е. Р. Макаревич[2], Н. С. Сердюченко[3]**

*[1]6-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь*
*[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*
*[3]Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ РОТАТОРНО-БИЦЕПИТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

**Аннотация.** Оценена эффективность разработанных подходов к консервативному лечению травматических повреждений ротаторно-бицепитального комплекса (РБК).

Изучены отдаленные результаты консервативного лечения 29 пациентов за период с 2004 по 2017 г., пролеченных на базе Могилевской областной больницы и ГКЦТО 6-й ГКБ г. Минска. Показанием к консервативному лечению считали случаи с травматическими частичными локальными или обширными повреждениями РБК при наличии клинических проявлений в виде болевого синдрома и ограничения движений конечности и при отсутствии снижения силы конечности при посекторальном тестировании элементов. Предлагаемые тактические подходы подразумевали иммобилизацию, физиотерапию, локальную инъекционную терапию.

Благодаря разработанным консервативным подходам к лечению пациентов с повреждением ротаторного элемента РБК достигнут благоприятный исход в абсолютном большинстве случаев при длительных сроках наблюдения, что позволило улучшить показатели оценки функции, согласно Оксфордскому опроснику для плеча, с 56 [48–58] до 12 [12–32] (Me [Q25–Q75]).

Перспективность примененных консервативных подходов заключается в том, что они позволяют улучшить клинические результаты лечения пациентов с частичными повреждениями РБК.

**Ключевые слова:** ротаторно-бицепитальный комплекс, нестабильность бицепса, повреждения бицепса, вывих бицепса, вращательная манжета плеча

**Для цитирования:** Даниленко, О. А. Консервативное лечение травматических повреждений ротаторно-бицепитального комплекса / О. А. Даниленко, Е. Р. Макаревич, Н. С. Сердюченко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 7–12. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-7-12

**O. A. Danilenko[1], E. R. Makarevich[2], N. S. Serdiuchenko[3]**

*[1]6th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus*
*[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*
*[3]Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

# CONSERVATIVE TREATMENT OF TRAUMATIC INJURIES OF THE ROTATORY-BICEPITAL COMPLEX

**Abstract.** The effectiveness of the developed approaches to the conservative treatment of traumatic injuries of the rotatory-bicepital complex is assessed.

The long-term results of conservative treatment of 29 patients for the period from 2004 to 2017 and treated in the Mogilyov regional hospital and the SCTC of the 6th Minsk city clinical hospital were studied. The conservative treatment indications were considered to be the cases with traumatic partial local or extensive injuries of the rotator-bicepital complex in the presence of clinical manifestations in the form of pain syndrome and limitation of limb movements and in the absence of a decrease in limb strength in the sectoral testing of elements. The proposed tactical approaches implied immobilization, physiotherapy, local injection therapy.

© Даниленко О. А., Макаревич Е. Р., Сердюченко Н. С., 2019

The developed conservative approaches to treating patients with damage to the rotary element of RBC allowed one to achieve a favorable outcome in the absolute majority of cases with long periods of patient follow-up, which improved the performance evaluation indicators according to the Oxford questionnaire for Me shoulder from 56 [48–58] to 12 [12–32] (Me [Q25–Q75]).

The applied conservative approaches to treating patients with damage to the rotary element of RBC are a promising way to improve the clinical treatment results of patients with partial injuries of the rotator-bicepital complex.

**Keywords:** rotator-bicepal complex, biceps instability, biceps damage, biceps dislocation, rotator cuff

**For citation:** Danilenko O. A., Makarevich E. R., Serdiuchenko N. S. Conservative treatment of traumatic injuries of the rotatory-bicepital complex. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 7–12 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-7-12

**Введение.** Высокая частота обращений лиц с травмами плечевого сустава к ортопедам определяет сохраняющийся интерес к этой проблеме во всем мире [1–4]. Повреждения вращательной манжеты плеча и сухожилия длинной головки бицепса являются одной из наиболее частых причин обращений (например, в Великобритании количество обращений составляет 2,4 %, в США – до 4,5 млн в год) [1–4]. По данным некоторых исследователей, на проблемы, обусловленные патологией вращательной манжеты плеча, приходится от 30 до 70 % от всех обращений лиц, жалующихся на боли в области плечевого пояса, при этом повреждения вращательной манжеты плеча отмечаются у 20,7 % населения, а клинические проявления – у 16,9 % [2, 4, 5].

Несмотря на то что современные представления об анатомии и биомеханике стабильности указывают на тесную взаимосвязь в обеспечении стабильности и функции плечевого сустава таких образований, как вращательная манжета плеча, сухожилие длинной головки бицепса и система ворота, все чаще в трудах исследователей отмечается тот факт, что при повреждении одного из ведущих динамических стабилизаторов изменения затрагивают и другой [6–8]. Весьма часто при повреждениях вращательной манжеты обнаруживают SLAP, Hourglass, дегенеративные разрывы сухожилия, и наоборот – при патологии бицепса отмечают изменения со стороны вращательной манжеты плеча, выявляемые при МРТ и артроскопии плечевого сустава [7–11].

Популярным методом консервативного лечения как в нашей стране, так и за рубежом являются физиотерапия и локальные инъекции препаратов в область плечевого сустава [4, 10]. Локальные инъекции глюкокортикоидов в подакромиальное пространство, по мнению большинства авторов, способны уменьшить или полностью купировать болевые ощущения.

Наиболее частым показанием к применению данной группы медикаментозных средств, по мнению многих авторов, служит неэффективность других методов лечения на протяжении 6–8 недель. Однако ряд авторов указывают на опасность неконтролируемых инъекций глюкокортикоидов ввиду их возможного попадания в сухожилия и последующих выраженных атрофических и дегенеративных изменений. В связи с этим в последние годы все больше исследователей склоняются к тому, что для эффективного проведения локальной инъекционной терапии необходим контроль ультразвуковой локации [10, 12].

Отдельным направлением, набирающим популярность, является локальная инъекционная терапия биопрепаратов крови. В течение последних 10 лет возрос интерес к изучению биологического дополнения к лечению патологии сустава путем локального введения биопрепаратов. Появились работы, посвященные изучению совместного и дискретного введения факторов роста, обогащенных тромбоцитами плазмы (PRP), тканевой инженерии и стволовых клеток [12]. Таким образом, размещенные во время восстановления вращательной манжеты плеча факторы роста и цитокины теоретически позиционируются как хороший путь решения данной проблемы.

В основе наших тактических подходов лежит представление о том, что сухожилие длинной головки бицепса, сухожильный ворот и ротаторная манжета плеча функционируют как единый комплекс, названный нами ротаторно-бицепитальным. В соответствии с данным подходом при формировании тактики нами учтены анатомо-функциональные изменения со стороны обоих элементов комплекса.

Цель работы – оценить эффективность разработанных подходов к консервативному лечению пациентов с травматическими повреждениями ротаторно-бицепитального комплекса.

Задача – на основе изучения данных результатов консервативного лечения оценить эффективность тактических подходов, разработанных авторами.

**Объекты и методы исследования.** Проведен проспективный и ретроспективный анализ результатов обследования 29 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в период с 2004 по 2017 г. и пролеченных на базе Могилевской областной больницы и ГКЦТО 6-й ГКБ г. Минска. Проведение исследования было согласовано с комиссиями по этике на базе лечебных учреждений и носило сплошной открытый характер.

Критериями исключения из исследования были следующие: доказанные психические и поведенческие расстройства у пациентов, констатированные специалистом психиатром, синдром дисплазии соединительной ткани, беременность независимо от сроков, констатированный синдром зависимости от алкоголя и наркотических веществ, симптоматическая и первичная эпилепсия с наличием судорог и припадков, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.

Разработанный и использованный нами алгоритм предоперационного обследования у пациентов с повреждениями ротаторно-бицепитального комплекса (РБК) включал следующие этапы:

I. Скрининговый этап: тщательный сбор анамнеза, ортопедический осмотр, секторальный клинический осмотр плечевого сустава, оценка клинических симптомов повреждения.

II. Этап первичного инструментального обследования: рентгенография плечевого сустава, стандартное УЗИ плечевого сустава, оценка данных первичного инструментального обследования.

III. Этап углубленного обследования: УЗИ плечевого сустава с проведением специальных проб, МРТ плечевого сустава, РКТ плечевого сустава, артроскопия плечевого сустава, оценка данных углубленного исследования.

При формировании подходов к диагностике и описанию повреждений при нестабильности РБК последняя была разделена на три сектора в соответствии с модифицированной нами классификацией P. Habermeyer (2006).

Согласно разработанным нами подходам, показанием к консервативному лечению считали случаи с травматическими частичными локальными или обширными повреждениями РБК при наличии клинических проявлений в виде болевого синдрома и ограничения движений конечности и при отсутствии снижения силы конечности при посекторальном тестировании элементов РБК.

**Результаты и их обсуждение.** Большинство пациентов группы составляли лица мужского пола – 19 (65,5 %) человек. Средний возраст обследуемых составил 56,2 (34–76) года (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. **Распределение пациентов с повреждениями ротаторного элемента по полу в зависимости от возраста**

T a b l e 1. **Distribution of patients with lesions of the rotator element by sex depending on age**

| Пол | Возрастная группа, лет | | | | | | Всего ($n$ = 29) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 16–24 ($n$ = 0) | | 25–59 ($n$ = 20) | | 60 и старше ($n$ = 9) | | | |
| | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. |
| Мужской | | | 44,8 | 13 | 20,7 | 6 | 65,5 | **19** |
| **Женский** | | | **24,1** | | | | | |

Образцы мочи перед выделением нуклеиновых кислот разводили в соотношении 1:1 реагентом для транспортировки и хранения клинического материала («Амплисенс», Россия). Образцы сывороток крови получали путем инкубирования цельной крови в течение 1 ч при температуре 37 °С с последующим центрифугированием при скорости 1500 об/мин в течение 10 мин. Для выделения ДНК вирусов из клинического материала использовали коммерческие наборы производства «Амплисенс» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя, для детекции ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, ВЗВ, ВПГ 1, 2 – ПЦР тест-систем с гибридизационно-флуоресцентным определением продуктов реакции в режиме реального времени производства «Амплисенс» (Россия), для определения ВЗВ – ПЦР тест-систем производства «ДНК-Технология» (Россия) согласно инструкциям по применению, для выявления ДНК АдВ и BKV – ПЦР тест-системы с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов реакции в режиме реального времени производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Беларусь) согласно инструкциям по применению. Обнаружение ДНК JCV осуществляли в соответствии с разработанной методикой определения ДНК полиомавирусов, выявление ДНК ВГЧ 7 – методом ПЦР в реальном времени с использованием прямого (HHV-7f, 20 пмоль), обратного (HHV-7r, 20 пмоль) праймеров, зонда (HHV-7z, 10 пмоль) («Праймтех», Беларусь) [28], $MgCl_2$ (50 мМ), полимеразы SmArt («АртБиоТех», Беларусь), смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTPs), $H_2O$.

Постановку ПЦР в реальном времени осуществляли на амплификаторах RotorGene 6000 (Corbett Life Sciences, Австралия) и CFX 96 Real-Time System (Bio-Rad, США).

Для математической обработки и статистического анализа данных использовали программу Microsoft Excel и Statistica 10.0. Рассчитывали средние величины и стандартное отклонение (M ± SD) при нормальном распределении признака, медиану и квартили (Me (P25; P75) и Me (min–max)) – при распределении, отличном от нормального.

**Результаты и их обсуждение.** Медиана возраста обследованных пациентов 1-й группы ($n$ = 35) составила 13,0 (1,4–26,6) лет, соотношение мальчиков и девочек – 19:16. До трансплантации почки у детей этой группы практически с одинаковой частотой использовали гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД). Почку от умершего донора получили 34 из 35 пациентов. Медиана количества несовпадений по HLA антигенам составила 4, поскольку во всех случаях подбор трансплантата осуществляли только по I классу HLA (A и B), что свидетельствует о далеко не идеальном подборе донорского органа. Медиана времени холодовой ишемии графта у детей после трансплантации почки от умершего донора (тТх) составила 11 (8–16) ч, после родственной трансплантации (рТх) – 3 ч.

Все пациенты получали универсальную схему профилактики ЦМВ инфекции с использованием валганцикловира (23 пациента – в течение 100 дней, 12 детей – в течение 200 дней) и иммуносупрессивную терапию, включающую использование глюкокортикостероидов (ГК), мофетила микофенолата (ММФ) и такролимуса. Всем пациентам проводилась индукционная терапия базиликсимабом.

По результатам проведенной генодиагностики вирусных инфекций у детей в раннем послеоперационном периоде частота определения ДНК исследуемых возбудителей (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6, ВГЧ 7, ВПГ 1, 2, ВЗВ, АдВ, BKV, JCV) в крови составила 20,0 % (7 позитивных пациентов). Этиологическая структура выявленных вирусных инфекций в 2,9 % случаев была представлена ВЭБ, в 14,7 % – ВГЧ 6, в 3,3 % – ВГЧ 7. При исследовании образцов мочи ДНК полиомавирусов (BKV и/или JCV) обнаруживалась у 40,0 % обследованных (14 позитивных детей): BKV вирурия регистрировалась у 22,9 % реципиентов, JCV вирурия – у 20,0 % (рис. 1).

В целом по результатам ПЦР-диагностики частота выявления вирусных инфекций в раннем послеоперационном периоде составила 57,1 % (20 позитивных реципиентов). При этом у 1 пациента было отмечено одновременное выявление ДНК BKV и JCV. Еще у одного пациента при динамическом наблюдении определены виремия ВЭБ и вирурия BKV. Случаи обнаружения ВПГ 1, 2, ЦМВ, ВЗВ и АдВ в 1-й группе реципиентов отсутствовали.

Медиана возраста детей 2-й группы ($n$ = 87) составила 14,1 года, длительность после операции – 31,1 (3,0–83,5) мес., преобладали мальчики (50:37). У большинства пациентов (80,7 %) отмечалась немедленная функция графта. Детям выполнены тТх ($n$ = 79) и рТх ($n$ = 8). Медиана несовпадений антигенов по HLA – 4 (2–5), причем подбор органа по I и II классу HLA антигенов проведен только у 13 (18,6 %) обследованных. Длительность холодовой ишемии – 10,5 (3,0–22,0) ч.

**Схема иммуносупрессивной терапии пациента с дисфункцией трансплантата на фоне BKV вирурии**
**Scheme of immunosuppressive therapy of a patient with graft dysfunction on the BKV infection background**

| BKV вирурия | | Препарат (мг/сут) и сроки его введения | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Дата регистрации | BKV, копий/мл | Сроки введения | Програф | Мифортик | Медрол | Азатиоприн |
| 08.09.16 | ~$10^6$–$10^7$ | 16.12.16 | 7 | 720 | 4 | – |
| 20.04.17 | ~$10^6$–$10^7$ | 14.06.17 | 7 | 720 | 4 | – |
| 23.11.17 | ~$10^7$ | 21.12.17 | 7 | 720 | 4 ч/з день | – |
| 25.04.18 | 6067 | 25.04.18 | 5 | 720 | 12 | – |
| 28.06.18 | 1246 | 28.06.18 | 7 | – | 4 ч/з день | 50 |

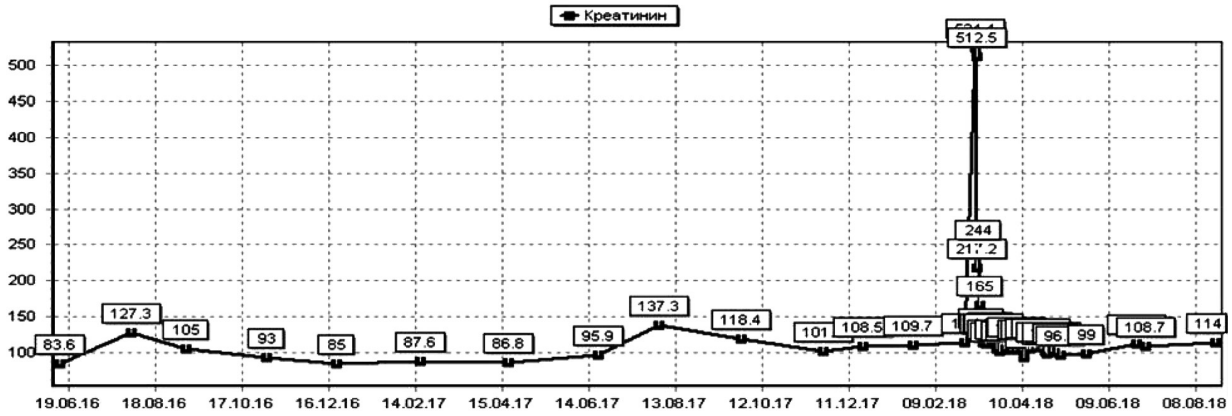



Рис. 7. Динамика изменения креатинина крови у ребенка с дисфункцией трансплантата на фоне BKV инфекции
Fig. 7. Dynamics of brood creatinine of a child with graft dysfunction on the BKV infection background

По данным литературы, в лечении BKV инфекции эффективными мероприятиями являются как снижение объема иммуносупрессивной терапии, так и смена иммуносупрессантов [6, 14, 15, 27]. В нашей работе об этом свидетельствует клинический пример с ребенком, у которого BKV вирурия регистрировалась в течение 1 года 7 мес. За время персистирования BKV у него отмечался один эпизод дисфункции трансплантата, что явилось показанием для первого этапа коррекции лечения: изменения схемы и снижения объема иммуносупрессивной терапии (см. таблицу, рис. 7). Перевод ребенка с ММФ на азатиоприн позволил преодолеть тяжелую дисфункцию трансплантата и восстановить функцию пересаженного органа.

**Заключение.** По результатам проведенной генодиагностики вирусных инфекций, возбудителями которых являются ЦМВ, BKV, JCV, ВЭБ, ВЗВ, ВПГ 1, 2, ВГЧ 6, ВГЧ 7, АдВ, установлено, что частота их регистрации при исследовании крови у детей в раннем посттрансплантационном периоде составила 20,0 %, в позднем – 8,0, в условиях дисфункции трансплантата – 21,4 %. Согласно данным ПЦР-исследований мочи, BKV и/или JCV вирурия регистрировалась у 40,0 % реципиентов в раннем послеоперационном периоде, у 47,1 % – в позднем и у 57,1 % реципиентов с дисфункцией трансплантата. Доминирующими возбудителями были полиомавирусы. При этом в раннем периоде преобладали BKV (22,9 %), в позднем – JCV (36,8 %).

На фоне применения лекарственной профилактики ЦМВ инфекции не отмечено ни одного клинического случая ее проявления у детей после трансплантации почки, что подтверждает высокую эффективность ее использования.

Зарегистрирован случай острого отторжения трансплантата на фоне виремии ВГЧ 6 и случай дисфункции графта на фоне длительного персистирования BKV инфекции. Применение валганцикловира в первом случае и перевод пациента с ММФ на азатиоприн во втором случае позволили стабилизировать функцию пересаженного органа.

Длительность этиотропной терапии ВГЧ 6 инфекции определялась вирусной нагрузкой в крови (до неопределяемой) и клиническими параметрами, характеризующими функцию трансплантата.

25. Smith, J. M. Viral surveillance and subclinical viral infection in pediatric kidney transplantation / J. M. Smith, V. R. Dharnidharka // Pediatr. Nephrol. – 2015. – Vol. 30, N 5. – P. 741–748. https://doi.org/10.1007/s00467-014-2866-8

26. Weikert, B. C. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management / B. Weikert, E. A. Blumberg // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3, suppl. 2. – P. S76–S86. https://doi.org/10.2215/CJN.02900707

27. Полиомавирус (BKV) у реципиентов с трансплантированной почкой (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Е. В. Горбатенко [и др.] // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 164–173.

28.Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7 / K. Wada [et al.] // Microbiol. Immunol. – 2009. – Vol. 53, N 1. – P. 22–29. https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00090.x

29. HHV-6 infection in a pediatric kidney transplant patient / F. Koukourgianni [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24, N 12. – P. 2445–2448. https://doi.org/10.1007/s00467-009-1237-3

30. Вирус герпеса 6-го типа как инициирующий фактор в развитии криза отторжения почечного трансплантата у ребенка / Е. П. Кишкурно [и др.] // Инновационные технологии в медицине. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 156–161.

## References

1. Baldanti F., Lilleri D., Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Journal of Clinical Virology*, 2008, vol. 41, no. 3, pp. 237–241. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.12.001

2. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, vol. 32, no. 5, pp. 742–751. https://doi.org/10.1086/319225

3. Kalil A. C., Levitsky J., Lyden E., Stoner J., Freifeld A. G. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus. *Annals of Internal Medicine*, 2005, vol. 143, no. 12, pp. 870–880. https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00005

4. Ramos E., Drachenberg C. B., Wali R., Hirsch H. H. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation*, 2009, vol. 87, no. 5, pp. 621–630. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318197c17d

5. Burke M. T., Trnka P., Walsh M., Poole L., McTaggart S. J., Burke J. R. Progressive multifocal leukoencephalopathy with gastrointestinal disease in a pediatric kidney transplant recipient. *Pediatric Transplantation*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. E119–E124. https://doi.org/10.1111/petr.12107

6. Kuypers D. R. J. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology*, 2012, vol. 8, no. 7, pp. 390–402. https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.64

7. Allen U., Preiksaitis J. Epstein–Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 2009, vol. 9, suppl. 4, pp. S87–S96. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02898.x

8. Rohr J. C., Wagner H. J., Lauten M., Wacker H. H., Jüttner E., Hanke C., Pohl M., Niemeyer C. M. Differentiation of EBV-induced post-transplant Hodgkin lymphoma from Hodgkin-like post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatric Transplantation*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 426–431. https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00816.x

9. Jongsma H., Bouts A. H., Cornelissen E. A., Beersma M. F., Cransberg K. Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric kidney transplantation: the Dutch experience. *Pediatric Transplantation*, 2013, vol. 17, no. 6, pp. 510–517. https://doi.org/10.1111/petr.12115

10. Ponticelli C. Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, vol. 26, no. 6, pp. 1769–1775. https://doi.org/10.1093/ndt/gfr157

11. Gross T. G., Bucuvalas J. C., Park J. R., Greiner T. C., Hinrich S. H., Kaufman S. S., Langnas A. N., McDonald R. A., Ryckman F. C., Shaw B. W., Sudan D. L., Lynch J. C. Low-dose chemotherapy for Epstein–Barr virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease in children after solid organ transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, vol. 23, no. 27, pp. 6481–6488. https://doi.org/10.1200/jco.2005.08.074

12. Comoli P., Ginevri F. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*, 2012, vol. 27, no. 5, pp. 705–717. https://doi.org/10.1007/s00467-011-1812-2

13. Hierro L., Díez-Dorado R., Díaz C., De la Vega A., Frauca E., Camarena C., Muñoz-Bartolo G., González de Zárate A., López Santamaría M., Jara P. Efficacy and safety of valganciclovir in liver-transplanted children infected with Epstein–Barr virus. *Liver Transplantation*, 2008, vol. 14, no. 8, pp. 1185–1193. https://doi.org/10.1002/lt.21498

14. Savona M. R., Newton D., Frame D., Levine J. E., Mineishi S., Kaul D. R. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stemcell transplant. *Bone Marrow Transplantation*, 2007, vol. 39, no. 12, pp. 783–787. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705678

15. Jung Y. H., Moon K. C., Ha J. W., Kim S. J., Ha I.-S., Cheong H. I., Kang H. G. Leflunomide therapy for BK virus allograft nephropathy after pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation*, 2013, vol. 17, no. 2, pp. E50–E54. https://doi.org/10.1111/petr.12029

16. Keswani M., Moudgil A. Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis in a pediatric renal transplant recipient. *Pediatric Transplantation*, 2007, vol. 11, no. 5, pp. 568–571. https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00736.x

17. Maraha B., Bonten H., van Hooff H., Fiolet H., Buiting A. G., Stobberingh E. E. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. *Clinical Microbiology and Infection*, 2001, vol. 7, no. 11, pp. 619–625. https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00329.x

18. Kourí V., Correa C., Martínez P. A., Sanchez L., Alvarez A., González G. [et al.]. Prospective, comprehensive, and effective viral monitoring in Cuban children undergoing solid organtransplantation. *SpringerPlus*, 2014, vol. 3, no. 1, p. 247. https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-247

19. Amvrosieva T., Bogush Z., Paklonskaya N., Kalachik O., Kishkurno E., Dziadziulia K. Viral infection in renal transplant recipients in Belarus. *Journal of Infectious Diseases and Therapy*, 2015, vol. 3, no. 2, p. 212. https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000212

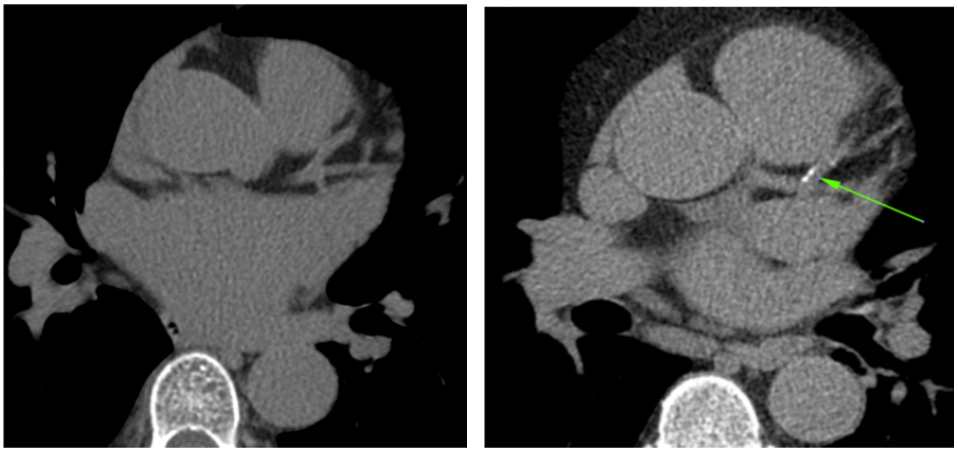
На сегодняшний день установлено, что механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при ХТЗП не ограничиваются нейрорефлекторными и дисэлектролитными нарушениями, а носят системный дисметаболический характер [15, 16]. На систему кровообращения при этом воздействуют три основные группы факторов: этиологические (вирусная инфекция, алкогольная интоксикация), белково-обменные сдвиги и нарушения гемодинамики [17, 18]. Нарушения центральной гемодинамики у пациентов с ХТЗП происходят преимущественно по гиперкинетическому типу, что способствует прогрессированию портальной гипертензии и последующему развитию сердечной недостаточности [19, 20]. При этом патогенетические механизмы, приводящие к данным нарушениям у пациентов с ХТЗП, остаются неизвестными, не ясна частота возникновения и характер расстройств гемодинамики в зависимости от стадии хронического заболевания печени, не оценивается риск развития осложнений, связанных с развитием и прогрессированием атеросклероза у данной категории пациентов.

Выраженность болевого кардиального синдрома, нарушений ритма и декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени связаны с прогрессированием анемии, нарастанием печеночно-клеточной недостаточности, цитолитического и холестатического синдромов [21–25]. При этом вопросы ранней диагностики атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы у данной категории пациентов, необходимые для подбора эффективной терапии, остаются нерешенными. Существует настоятельная необходимость поиска и внедрения в практику здравоохранения новых, не инвазивных, эффективных методов обследования пациентов, имеющих коморбидную патологию гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем.

Соединения кальция ввиду своей высокой рентгеновской контрастности представляют собой наиболее доступный диагностический маркер атеросклероза, который позволяет не только определить наличие атеросклеротического субстрата, но и оценить динамику развития атеросклеротического процесса при проспективном наблюдении за пациентами с хроническими терминальными заболеваниями печени (рис. 1).

Цель исследования – определить динамику изменений кальциевого индекса как фактора кардиоваскулярного риска у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, нуждающихся в трансплантации.

**Материалы и методы исследования.** Проведено одноцентровое проспективное когортное эпидемиологическое обсервационное аналитическое исследование, частью которого являлась оценка динамики коронарного кальциноза у пациентов с ХТЗП. В соответствии с разработанным



*a* *b*

Рис. 1. Отсутствие коронарного кальциноза у реципиента печеночного трансплантата при его включении в лист ожидания (*a*) и кальцинированная атеросклеротическая бляшка в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (*b*) в отдаленном послеоперационном периоде

Fig. 1. Absence of coronary calcification in the liver transplant recipient when it is included in the waiting list (*a*) and calcined atherosclerotic plaque in the anterior interventricular branch of the left coronary artery (*b*) in the remote postoperative period

дизайном исследования из реципиентов трансплантатов печени была сформирована исследуемая субкогорта пациентов ($n$ = 150). Возможность участия в исследовании была предоставлена пациентам с ХТЗП, подписавшим информированное согласие при положительном решении вопроса о включении их в лист ожидания и соответствовавшим критериям включения, разработанным на основании цели и задач исследования. Контрольная субкогорта была сформирована из пациентов с ХТЗП из листа ожидания, не получивших печеночный трансплантат за период наблюдения ($n$ = 100).

Расчет размера выборки для исследования был основан на предположении о том, что выполнение ортотопической трансплантации печени (ОТП) с последующим назначением иммуносупрессивной терапии способно увеличить количество пациентов с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). Клинически значимым эффектом было признано увеличение этого количества на 10 %. Для определения числа пациентов, которых необходимо было включить в исследование, использовалась программа Epi InfoTM (официальный сайт http:// www.cdc.gov/epiinfo/).

Обследование пациентов, включавшее опрос, уточнение анамнеза, клинический осмотр, выполнение лабораторно-инструментальных исследований, проводилось при постановке в лист ожидания (визит 1: день 0 ± 7 дней) и в отдаленном послеоперационном периоде через 5 лет (визит 2: 5 лет ± 30 дней) после проведенной ортотопической трансплантации печени.

В течение проспективного наблюдения за пациентами, включенными в исследование и находящимися в листе ожидания, за 5,4 ± 3,29 года трансплантация печени была проведена у 150 пациентов. Среди трансплантированных реципиентов было 72 мужчины и 78 женщин, средний возраст которых составил 41,8 ± 7,29 (28–56) года, средний балл по шкале MELD – 18,9 ± 3,18 (6–35). Не получили печеночный трансплантат за период наблюдения 100 пациентов с хроническим заболеванием печени. Лист ожидания включал 54 мужчин и 46 женщин, средний возраст которых составил 41,5 ± 4,26 года, средний балл по шкале MELD – 17,2 ± 5,17 (4–36). Смертность в листе ожидания составила 18,0 %, средний балл MELD среди умерших лиц – 26,4 ± 3,72 (16–36). Среди причин летального исхода некардиального характера были отмечены печеночная недостаточность ($n$ = 11), гепаторенальный синдром ($n$ = 5), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода/желудка ($n$ = 2).

Перечень и частота встречаемости основных заболеваний, приведших к развитию печеночной недостаточности и включению исследуемых пациентов в лист ожидания, представлены в табл. 1.

Таблица 1. **Показания для включения обследуемых пациентов в лист ожидания трансплантации печени**

Table 1. **Indications for putting examined patients on the waiting list for liver transplantation**

| Заболевание печени | К-во реципиентов трансплантатов печени, подверженных воздействию изучаемого фактора ($n$ = 150) | К-во пациентов с ХТЗП, не получивших печеночный трансплантат за период наблюдения ($n$ = 100) |
|---|---|---|
| Цирроз печени вирусной этиологии | 46 (30,7 %) | 32 (32,0 %) |
| Криптогенный цирроз печени | 33 (22,0 %) | 23 (23,0 %) |
| Первичный билиарный цирроз печени | 39 (26,0 %) | 28 (28,0 %) |
| Болезнь Вильсона | 20 (13,3 %) | 11 (11,0 %) |
| Прочие заболевания печени | 12 (8,0 %) | 6 (6,0 %) |

Сроки выполнения трансплантации печени реципиентам из листа ожидания определялись на основании степени печеночной недостаточности, групповой АВО и резус-совместимости, комбинированной HLA-совместимости, пробы «кросс-матч», наличия преформированных цитотоксических антител и динамики пресенсибилизации, наличия вирусных гепатитов, конституциональных особенностей реципиента, качества донорского органа в зависимости от категории ургентности реципиентов.

Иммуносупрессивную терапию реципиентам трансплантатов печени в исследуемой субкогорте проводили по протоколу № 1, согласно которому предполагалось использование базисного

лекарственного средства такролимус. Через 12 ч после операции такролимус в дозе 0,05–0,1 мг/кг/сут назначали перорально ($n$ = 22) или в виде внутривенной 24-часовой инфузии ($n$ = 128).

В течение 1-го месяца после ОТП доза такролимуса составляла 0,2–0,3 мг/кг/сут перорально с поддержанием его концентрации в диапазоне 10−15 нг/мл, со 2-го месяца – 0,1–0,2 мг/кг/сут с поддержанием концентрации 5–10 нг/мл. При наличии почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде ($n$ = 98) иммуносупрессивную терапию такролимусом проводили в дозе, обеспечивающей минимально допустимую концентрацию лекарственного средства.

Первое введение даклизумаба осуществляли внутривенно перед зашиванием раны или в па-лате отделения реанимации и интенсивной терапии в дозе 1 мг/кг, повторное введение – на 7-е сутки после операции.

Схема использования глюкортикостероидов по протоколу № 1 представлена в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. **Схема назначения глюкокортикостероидов в исследуемой субкогорте реципиентов трансплантатов печени**

T a b l e 2. **Scheme of glucocorticosteroid administration in the studied subcohort of liver transplant recipients**

| Лекарственное средство | Время применения | Доза и путь введения |
|---|---|---|
| Метилпреднизолон | В агепатический период | 500–1000 мг внутривенно |
| | 0-е сутки после операции | 250 мг внутривенно |
| Преднизолон | 1-е–3-и сутки после операции | 1 мг/кг |
| | 4-е сутки после операции | 0,5 мг/кг |
| | 5–7-е сутки после операции | 0,4 мг/кг |
| | 8–14-е сутки после операции | 0,25 мг/кг |
| | 15–21-е сутки после операции | 0,2 мг/кг |
| | 22–28-е сутки после операции | 10 мг/сут |
| | 29–42-е сутки после операции | 7,5 мг/сут |
| | 48–56-е сутки после операции | 2,5 мг/сут |

При трансплантации печени реципиентам, инфицированным вирусами гепатитов В или С ($n$ = 36), после внутривенного введения первой дозы (500–1000 мг) глюкокортикостероиды отменяли.

Микофенолата мофетил назначали с 3–4-х суток в дозе 1000 мг/сут, разделенной на два приема – в 10.00 и в 22.00 в течение 3 мес. Если количество лейкоцитов снижалось менее $2{,}0 \cdot 10^9$/л, данное лекарственное средство отменяли.

Антибиотикотерапию и противогрибковые лекарственные средства у пациентов, включенных в исследование, назначали с целью деконтаминации кишечника, профилактики и/или лечения инфекционных и грибковых осложнений, защиты инвазивных процедур в соответствии с рекомендациями клинического протокола в дооперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном периодах. Профилактику пневмоцистной пневмонии осуществляли Ко-тримоксазолом (80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола) ежедневно по 1 таблетке пожизненно.

Профилактику цитомегаловирусной инфекции (CMV) после трансплантации печени проводили пациентам высокого риска (трансплантация от CMV положительного донора CMV-отрицательному или CMV-положительному реципиенту; трансфузия более 10 доз препаратов крови) путем назначения ганцикловира внутривенно в дозе 5 мг/кг при нормальной функции почек в течение 14 сут, а затем вальганцикловира 2 раза по 450 мг/сут при нормальной функции почек в течение 3 мес.

Нефракционированный гепарин 5000 ЕД/сут под контролем активированного частичного тромбопластинового времени назначали реципиентам трансплантатов печени в течение первых 5 сут послеоперационного периода, при отсутствии тромботических осложнений с 6-х суток вводили низкомолекулярный гепарин (эноксапарин 0,4 мл/сут или надропарин по 0,3 мл 2 раза в сутки), с 15-х суток − ацетилсалициловую кислоту по 75 мг/сут.

Послеоперационные осложнения в исследуемой субкогорте реципиентов трансплантатов печени были представлены инфекционными осложнениями (пневмонией, бактериемией, $n$ = 64),

развитием стриктуры билиарного анастомоза (*n* = 2), стенозом анастомоза печеночной артерии (*n* = 1), желудочно-кишечными кровотечениями (*n* = 3), дисфункцией почек (*n* = 98), неанастомотическими стриктурами желчных протоков (*n* = 24). Данные осложнения были ликвидированы на этапе раннего послеоперационного периода, что позволило реципиентам трансплантатов печени продолжить участие в исследовании.

Сформированы две группы сравнения из пациентов, сопоставимых с реципиентами трансплантатов печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам кардиоваскулярного риска, имеющих метаболический синдром (группа сравнения I), хроническую ИБС и метаболический синдром (МС) (группа сравнения II).

Средний возраст реципиентов трансплантатов печени составил 41,8 ± 7,29 года, в подгруппе реципиентов с ИБС и МС − 46,95 ± 3,12 года. Возрастной состав был следующим: 20–29 лет – 4,4 % (*n* = 11), 30–39 лет – 19,2 (*n* = 48), 40–49 лет – 43,2, 50–59 лет – 28,4 (*n* = 71), 60 лет и более – 4,8 % (*n* = 12).

Группа сравнения I имела следующий возрастной состав: 20–29 лет – 5 %, 30–39 лет – 20, 40–49 лет – 40, 50–59 лет – 30, 60 лет и более – 5 %. Возрастной состав группы сравнения II: 30–39 лет – 5 %, 40–49 лет –15, 50–59 лет – 65, 60 лет и более – 15 %.

Все обследуемые реципиенты трансплантатов органов на момент включения в исследование не имели ИБС. Среди факторов риска развития ИБС в исследуемой когорте встречались: курение – у 9,6 %; семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин ранее 65 лет, у мужчин ранее 55 лет) – у 40,4; абдоминальное ожирение (окружность талии ≥80 см у женщин, ≥94 см у мужчин) – у 64,7 %. Артериальная гипертензия в анамнезе была выявлена у 53,2 % пациентов с ХТЗП, и длительность артериальной гипертензии составляла 2,81 (2; 3,93) года. Сочетание двух и более факторов кардиоваскулярного риска на момент включения в лист ожидания выявлено у 60,0 % обследуемых реципиентов трансплантатов печени.

Мультиспиральную компьютерную томографию выполняли на рентгеновском компьютерном томографе LightSpeed 32 Pro фирмы GE Medical Systems Europe в пошаговом режиме на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией при толщине среза 2,0 мм, интенсивности излучения трубки 250 mAs. Серию томограмм выполняли в течение 5–10 мин. Время выполнения сканирования составляло около 25 с и равнялось одной задержке дыхания. При выполнении исследования пациентам с ЧСС более 100 уд/мин с целью увеличения временного разрешения для получения неподвижных изображений сердца и улучшения качества исследования назначали однократно дозу β-адреноблокаторов. В ходе исследования определяли величину и плотность кальцифицированного участка коронарной артерии. За очаги кальциноза коронарных артерий принимали участки плотностью более 130 ед. Хаунсфилда. За пороговое значение площади кальцинированного поражения коронарной артерии была выбрана величина трех смежных пикселей (1,03 мм$^2$). Результаты анализа степени кальциноза коронарных артерий выражали величиной КИ, который рассчитывали по стандартному методу Agatston и Volume-130. Общий КИ вычисляли как сумму индексов на всех томографических срезах.

Пакет нативных изображений, полученных при процедуре сканирования, сохраняли в формате DICOM и передавали для постпроцессинговой обработки на мультимодальную независимую рабочую станцию. КИ коронарных артерий определяли с помощью программного продукта, входящего в пакет программного обеспечения рабочей станции. В полуавтоматическом режиме раздельно оценивали КИ ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей, огибающей и правой коронарной артерий. Для этого на аксиальных изображениях электронным маркером помечали участки плотностью более 130 ед. Хаунсфилда.

Клиническую значимость полученных результатов, наличие и тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оценивали с учетом четырех диапазонов значений КИ (табл. 3).

С помощью анализа процентильного распределения КИ определяли границы нормальных показателей, за повышенный уровень принимали значения выше 75-й процентили (табл. 4).

Т а б л и ц а 3. **Оценка результатов скрининга коронарного кальция**
T a b l e 3. **Evaluation of coronary calcium screening results**

| КИ | Риск осложнений ИБС | Клиническая значимость | Применимость |
|---|---|---|---|
| 0 | Очень низкий | Отрицательная предсказательная ценность 90–95 % | Применима к мужчинам и женщинам старше 40 лет |
| 1–10 | Низкий | Значимая ИБС очень сомнительна | Применима к мужчинам и женщинам старше 40 лет |
| 11–100 | Умеренный | Возможны минимальные стенозы коронарных артерий | Наибольшее клиническое значение при поражении двух сосудов и более |
| 101–400 | Высокий | Вероятны гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий | Наибольшее клиническое значение при поражении двух сосудов и более |
| >400 | Очень высокий | Высокая вероятность гемодинамически значимых стенозов | Наибольшее клиническое значение при поражении двух сосудов и более |

Т а б л и ц а 4. **Процентильное распределение КИ в зависимости от возраста и пола**
T a b l e 4. **Percentile distribution of CI by age and sex**

| Процентиль | Возрастная группа, лет | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <40 | 40–44 | 45–49 | 50–54 | 55–59 | 60–64 | 65–69 | 70–74 |
| *Мужчины* | | | | | | | | |
| 25-я | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 13 | 32 | 64 |
| 50-я | 1 | 1 | 3 | 15 | 48 | 133 | 180 | 310 |
| 75-я | 3 | 9 | 36 | 103 | 215 | 410 | 566 | 892 |
| 90-я | 14 | 59 | 154 | 332 | 554 | 994 | 1299 | 1774 |
| *Женщины* | | | | | | | | |
| 25-я | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 50-я | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 24 | 52 |
| 75-я | 1 | 1 | 2 | 5 | 23 | 57 | 145 | 210 |
| 90-я | 3 | 4 | 22 | 55 | 121 | 193 | 410 | 631 |

Полученные данные обрабатывали с помощью статистических пакетов Statistica (версия 8.0), Excel. Для выборок с нормальным распределением использовали методы вариационной статистики и параметрические критерии. Данные представлены в виде среднего значения (M), ошибки репрезентативности (m). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента. Значимость различий внутри одной группы оценивали с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони с false discovery rate (FDR). Для внутригруппового анализа качественных признаков на этапах исследования применяли тест Мак-Немара. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили). Статистическую значимость различий между группами проверяли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна–Уитни–Вилкосона. Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$). В случае множественных сравнений критический уровень значимости $p$ вычисляли по методу FDR. Сравнение групп по качественным признакам проводили методом анализа частоты встречаемости признака. Различия между независимыми выборками оценивали по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста $\chi^2$ (метод Пирсона, метод максимального правдоподобия).

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов с ХТЗП, нуждающихся в трансплантации печени, показатель КИ, рассчитанный по методике A. S. Agatston (AJ-130), составил 148 (4; 376) ед., по методике Volume-130 – 208 (8; 497) мм². Значения КИ более 100 ед., свидетельствующие о высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений, во время визита 0 были выявлены

у 94 (34,8 %) пациентов с ХТЗП. При оценке процентильного распределения в зависимости от пола и возраста (табл. 4) в сформированной когорте КИ (AJ-130) был выше границы нормальных показателей, определяемых значением 75-й процентили, у 152 (56,3 %) пациентов; КИ (Volume-130) соответствовал 90-й процентили у 175 (64,8 %) пациентов. Данные обследования пациентов с ХТЗП в динамике в зависимости от их разделения на исследуемую группу и контрольную субкогорту представлены в табл. 5.

Т а б л и ц а 5. **Показатели коронарного кальциноза у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени по результатам скринингового исследования, Me (25 %–75 %)**

T a b l e 5. **Indicators of coronary calcification in patients with chronic terminal liver diseases according to the screening results, Me (25 %–75 %)**

| Показатель | Исследуемая субкогорта ($n$ = 92) | Контрольная субкогорта ($n$ = 81) | $p^*$ | Исследуемая субкогорта ($n$ = 64) | Контрольная субкогорта ($n$ = 62) | $p^*$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Визит 0 | Визит 0 | | Визит 4 | Визит 4 | |
| КИ, AJ-130, ед. | 134 (4; 176) | 152 (6; 188) | 0,17 | 223 (38; 597)• | 141 (4; 176) | $p < 0,05$ |
| КИ, Volume-130, мм$^2$ | 196 (8; 229) | 214 (10; 296) | 0,09 | 314 (73; 748)•• | 203 (8; 284) | $p < 0,01$ |

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий при межгрупповом сравнении показателей ($^*$) и при внутригрупповом сравнении с исходными значениями (визит 0) показателей реципиентов трансплантатов печени (• – при $p < 0,05$, •• – при $p < 0,01$).

Выявлено, что за период наблюдения у реципиентов трансплантатов печени отмечалось увеличение показателя КИ по сравнению с данными обследования на этапе их включения в лист ожидания. При проведении межгруппового сравнения значений кальциноза коронарных артерий у пациентов исследуемой и контрольной субкогорты во время визита 4 были отмечены большие значения КИ у реципиентов трансплантатов печени по сравнению с пациентами с ХТЗП, не получившими за период наблюдения печеночный трансплантат. Данные анализа локализации поражения коронарных артерий обследованных пациентов представлены в табл. 6.

Т а б л и ц а 6. **Локализация коронарного кальциноза у пациентов исследуемой группы и контрольной субкогорты по результатам скринингового исследования, Me (25 %–75 %)**

T a b l e 6. **Localization of coronary calcification in the patients of the study group and the control subcohort according to the screening results, Me (25 %–75 %)**

| Показатель | Исследуемая субкогорта ($n$ = 92) | | Котрольная субкогорта ($n$ = 81) | | $p^*$ AJ-130 | $p^*$ Volume-130 | Исследуемая субкогорта ($n$ = 64) | | Контрольная субкогорта ($n$ = 62) | | $p^*$ AJ-130 | $p^*$ Volume-130 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Визит 0 | | Визит 0 | | | | Визит 4 | | Визит 4 | | | |
| | AJ-130, ед. | Volume-130, мм$^2$ | AJ-130, ед. | Volume-130, мм$^2$ | | | AJ-130, ед. | Volume-130, мм$^2$ | AJ-130, ед. | Volume-130, мм$^2$ | | |
| Проксимальный отдел левой коронарной артерии | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | нд | нд | 0 (0; 40) | 0 (0; 30) | 0 (0; 40) | 0 (0; 30) | нд | нд |
| LAD | 142 (38; 296) | 211 (54; 437) | 164 (59; 379) | 226 (74; 468) | 0,19 | 0,43 | 278 (82; 631)•• | 324 (67; 569)• | 151 (44; 323) | 220 (62; 456) | $p < 0,01$ | $p < 0,05$ |
| RCA | 24 (6; 81) | 46 (12; 97) | 18 (5; 76) | 38 (8; 104) | 0,83 | 0,64 | 108 (54; 325)•• | 123 (46;348)•• | 21 (4; 38) | 46 (16; 85) | $p < 0,01$ | $p < 0,01$ |
| LCX | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | Н. д. | Н. д. | 3 (0; 16) | 4 (0; 44) | 3 (0; 16) | 4 (0; 44) | 0,94 | 0,98 |

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий при межгрупповом сравнении показателей ($^*$) и при внутригрупповом сравнении с исходными значениями (визит 0) показателей реципиентов трансплантатов печени (• – при $p < 0,05$, •• – при $p < 0,01$). LAD – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; RCA – правая коронарная артерия; LCX – огибающая ветвь левой коронарной артерии, нд – различия недостоверны.

При включении в исследование пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени показатели кальцификации коронарных артерий в исследуемой и контрольной субкогортах не отличались ни по величине КИ, ни по локализации коронарного кальциноза. Через 5 лет динамического наблюдения у реципиентов, получивших печеночный трансплантат, отмечалось достоверное увеличение величины КИ, рассчитанного по двум методикам, что привело к возникновению достоверных внутригрупповых и межгрупповых различий между обследованными (табл. 6). Депозиты кальция у пациентов, включенных в исследование, локализовались преимущественно в бассейне передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.

При сравнении количественных характеристик коронарного кальциноза у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде с показателями пациентов из общей популяции выявлено, что величина КИ у трансплантированных пациентов исследуемой субкогорты была выше, чем у лиц с МС и/или ИБС, включенных в группы сравнения I и II (табл. 7, рис. 2), и соответствовала высокому риску развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Т а б л и ц а 7. **Показатели кальциевого индекса у реципиентов печеночного трансплантата в отдаленном послеоперационном периоде, Me (25 %–75 %)**

T a b l e 7. **Calcium index in liver transplant recipients in the long-term postoperative period, Me (25 %–75 %)**

| Показатель | Реципиенты трансплантатов печени (МС) ($n$ = 34) | Реципиенты трансплантатов печени (МС + ИБС) ($n$ = 30) | Группа сравнения I ($n$ = 40) | Группа сравнения II ($n$ = 40) |
|---|---|---|---|---|
| КИ, AJ-130, ед. | 186 (78; 463)* | 274 (102; 683)• | 74 (21; 192) | 109 (34; 246) |
| КИ, Volume-130, мм$^2$ | 278 (74; 623)* | 382 (98; 834)• | 124 (74; 273) | 382 (98; 834) |

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий ($p$ < 0,01): * – с показателями реципиентов трансплантатов печени с МС группы сравнения I, • – с показателями реципиентов трансплантатов печени с ИБС и МС группы сравнения II.

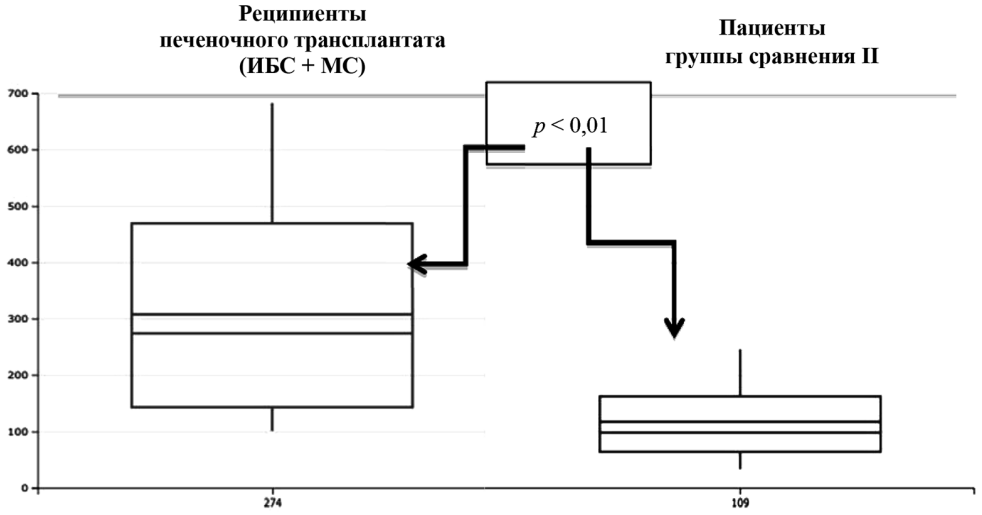



Рис. 2. Показатели кальциевого индекса (AJ-130, ед.) у реципиентов печеночного трансплантата в отдаленном послеоперационном периоде

Fig. 2. Performance of the calcium score (AJ 130, units) in recipients of liver transplant in the late postoperative period

## Выводы

1. Показатель кальциевого индекса у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, нуждающихся в трансплантации, превышал границы рекомендованной нормы, определяемой значением 75-й процентили, у 56,3 % ($n$ = 152) обследованных на этапе их включения в лист ожидания. При этом показатели кальцификации коронарных артерий в исследуемой и контрольной субкогортах не отличались ни по величине КИ, ни по локализации коронарного кальциноза.

2. В отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов, получивших печеночный трансплантат, отмечалось достоверное увеличение величины КИ (КИ, AJ-130 – 134 (4; 176) и 223 (38; 597) ед. соответственно, $p < 0,05$; КИ, Volume-130 – 196 (8; 229) и 314 (73; 748) мм$^2$ соответственно, $p < 0,01$). Депозиты кальция у данной категории пациентов локализовались преимущественно в бассейне передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии.

3. При сравнении показателей коронарного кальциноза через 5 лет динамического наблюдения у реципиентов печеночного трансплантата выявлены большие значения КИ, чем у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, не получившими донорский орган (КИ, AJ-130 – 223 (38; 597) и 141 (4; 176) ед. соответственно, $p < 0,05$; КИ, Volume-130 – 314 (73; 748) и 203 (8; 284) мм$^2$ соответственно, $p < 0,01$), и лицами с МС (КИ, AJ-130 – 186 (78; 463) и 74 (21; 192) ед. соответственно, $p < 0,01$; КИ, Volume-130 – 278 (74; 623) и 124 (74; 273) мм$^2$ соответственно, $p < 0,01$) и/или ИБС (КИ, AJ-130 – 274 (102; 683) и 109 (34; 246) ед. соответственно, $p < 0,01$; КИ, Volume-130 – 382 (98; 834) и 382 (98; 834) мм$^2$ соответственно, $p < 0,01$) из общей популяции.

Полученные результаты позволяют предположить, что выполнение ортотопической трансплантации печени у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями помимо радикального решения вопроса печеночной недостаточности приводит к ускорению развития коронарного атеросклероза и ИБС в отдаленном послеоперационном периоде.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. Di Tomaso, G. A. Multiscale model of atherosclerotic plaque formation at its early stage / G. di Tomaso, V. Díaz-Zuccarini, C. A. Pichardo-Almarza // IEEE Trans Biomed. Eng. – 2011. – Vol. 58, N 12. – P. 3460–3463. https://doi.org/10.1109/tbme.2011.2165066

2. Composition and genesis of calcium deposits in atheroma plaques / M. J. Lara [et al.] // Ultrastruct. Pathol. – 2014. – Vol. 38, N 3. – P. 167–177. https://doi.org/10.3109/01913123.2013.829149

3. McCarty, M. F. The molecular biology and pathophysiology of vascular calcification / M. F. McCarty, J. J. DiNicolantonio // Postgrad. Med. J. – 2014. – Vol. 126, N 2. – P. 54–64. https://doi.org/10.3810/pgm.2014.03.2740

4. Detection of rupture-prone atherosclerotic plaques by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy / L. Marcu [et al.] // Atherosclerosis. – 2009. – Vol. 204, N 1. – P. 156–164. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.035

5. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction / A. Mauriello [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, N 10. – P. 1585–1593. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.054

6. Finite element analysis of vulnerable atherosclerotic plaques: a comparison of mechanical stresses within carotid plaques of acute and recently symptomatic patients with carotid artery disease / U. Sadat [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2010. – Vol. 81, N 3. – P. 286–289. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.190363

7. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms / K. Toutouzas [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 45. – P. 3147–3154. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv508

8. Assessment of angiographic coronary calcification and plaque composition in virtual histology intravascular ultrasound / H. Amano [et al.] // J. Inter. Cardiol. – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 205–214. https://doi.org/10.1111/joic.12189

9. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound / I.-K. Jang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, N 4. – P. 604–609. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01799-5

10. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography / A. S. Agatston [et al.] // J. Am. Col.l Cardiol. – 1990. – Vol. 15, N 4. – P. 827–832. https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t

11. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography / M. J. Budoff [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, N 16. – P. 1761–1791. https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.178458

12. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 397–417. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004

13. Болезни печени и желчевыводящих путей : рук. для врачей / П. О. Богомолов [и др.] ; гл. ред. В. Т. Ивашкин. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ООО «Изд. дом «М-Вести», 2002. – 546 с.

14. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate / Z. Raval [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, N 3. – P. 223–231. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.026

15. Møller, S. Cirrhotic cardiomyopathy / S. Møller, J. H. Henriksen // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53, N 1. – P. 179–190. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.023

16. Alqahtani, S. A. Cirrhotic cardiomyopathy / S. A. Alqahtani, T. R. Fouad, S. S. Lee // Semin Liver Dis. – 2012. – Vol. 28, N 1. – P. 059–069. https://doi.org/10.1055/s-2008-1040321

17. Value of stress myocardial perfusion scanning in diagnosis of severe coronary artery disease in liver transplantation candidates / A. Aydinalp [et al.] // Transplant. Proc. – 2014. – Vol. 41, N 9. – P. 3757–3760. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.219

18. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fi brosis / Y. Yilmaz [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 211, N 1. – P. 182–186. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.049

19. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation / J. J. Ocel [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79, N 4. – P. 492–501. https://doi.org/10.4065/79.4.492

20. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation / M. Torregrosa [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42, N 1. – P. 68–74. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008

21. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function / A. Zambruni [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, N 5. – P. 642–647. https://doi.org/10.1080/00365520601013739

22. Moller, S. H. Cardiovascular complications of cirrhosis / S. Moller, J. H. Henriksen // Gut. – 2008. – Vol. 57, N 2. – P. 268–278. https://doi.org/10.1136/gut.2006.112177

23. Pacher, P. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? / P. Pacher, S. Bátkai, G. Kunos // Br. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 146, N 3. – P. 313–314. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706332

24. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart / J. E. Naschitz [et al.] // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140, N 1. – P. 111–120. https://doi.org/10.1067/mhj.2000.107177

25. Митьковская, Н. П. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у реципиентов-трансплантатов печени и почки, включенных в активный лист ожидания / Н. П. Митьковская, О. О. Руммо, Е. А. Григоренко // Кардиология Беларуси. – 2014. – № 3. – С. 27–33.

## References

1. Di Tomaso G., Díaz-Zuccarini V., Pichardo-Almarza C. A. Multiscale model of atherosclerotic plaque formation at its early stage. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011, vol. 58, no. 12, pp. 3460–3463. https://doi.org/10.1109/tbme.2011.2165066

2. Lara M. J., Ros E., Sierra M., Dorronsoro C., Aguilar J. Composition and Genesis of Calcium Deposits in Atheroma Plaques. *Ultrastructural Pathology*, 2014, vol. 38, no. 3, pp. 167–177. https://doi.org/10.3109/01913123.2013.829149

3. McCarty M. F., DiNicolantonio J. J. The Molecular Biology and Pathophysiology of Vascular Calcification. *Postgraduate Medical Journal*, 2014, vol. 126, no. 2, pp. 54–64. https://doi.org/10.3810/pgm.2014.03.2740

4. Marcu L., Jo J. A., Fang Q., Papaioannou T., Reil T., Qiao J. H., Baker J. D., Freischlag J. A., Fishbein M. C. Detection of rupture-prone atherosclerotic plaques by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy. *Atherosclerosis*, 2009, vol. 204, no. 1, pp. 156–164. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.035

5. Mauriello A., Sangiorgi G., Fratoni S., Palmieri G., Bonanno E., Anemona L., Schwartz R. S., Spagnoli L. G. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, vol. 45, no. 10, pp. 1585–1593. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.054

6. Sadat U., Li Z.-Y., Young V. E., Graves M. J., Boyle J. R., Warburton E. A., Varty K., O'Brien E., Gillard J. H. Finite element analysis of vulnerable atherosclerotic plaques: a comparison of mechanical stresses within carotid plaques of acute and recently symptomatic patients with carotid artery disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2010, vol. 81, no. 3, pp. 286–289. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.190363

7. Toutouzas K., Benetos G., Karanasos A., Chatzizisis Y. S., Giannopoulos A. A., Tousoulis D. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms. *European Heart Journal*, 2015, vol. 36, no. 45, pp. 3147–3154. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv508

8. Amano H., Ikeda T., Toda M., Okubo R., Yabe T., Koike M., Saito D., Yamazaki J. Assessment of angiographic coronary calcification and plaque composition in virtual histology intravascular ultrasound. *Journal of Interventional Cardiology*, 2015, vol. 28, no. 2, pp. 205–214. https://doi.org/10.1111/joic.12189

9. Jang I.-K., Bouma B. E., Kang D.-H., Park S.-J., Park S.-W., Seung K.-B. [et al.]. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Journal of the American College* of *Cardiology*, 2002, vol. 39, no. 4, pp. 604–609. https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01799-5

10. Agatston A. S., Janowitz W. R., Hildner F. J., Zusmer N. R., Viamonte M. Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 1990, vol. 15, no. 4, pp. 827–832. https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t

11. Budoff M. J., Achenbach S., Blumenthal R. S., Carr J. J., Goldin J. G., Greenland P. [et al.]. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 16, pp. 1761–1791. https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.178458

12. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2010, vol. 53, no. 3, pp. 397–417. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.004

13. Bogomolov P. O., Bueverov A. O., Vetshev P. S., Volkova N. N., Eramishantsev A. K., Zolotarevskii V. B. [et al.] *Hepatic diseases of the biliferous ducts. 2nd ed.* Moscow, Izdatel'skii dom «M-Vesti» Publ., 2002. 546 p. (in Russian).

14. Raval Z., Harinstein M. E., Skaro A. I., Erdogan A., DeWolf A. M., Shah S. J. [et al.]. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011, vol. 58, no. 3, pp. 223–231. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.026

15. Møller S., Henriksen J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of Hepatology*, 2010, vol. 53, no. 1, pp. 179–190. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.023. Epub. 2010 Mar 31.

16. Alqahtani S. A., Fouad T. R., Lee S. S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Seminars in Liver Disease*, 2012, vol. 28, no. 1, pp. 059–069. https://doi.org/10.1055/s-2008-1040321

17. Aydinalp A., Bal U., Atar I., Ertan C., Aktas A., Yildirir A., Ozin B., Mudderisoglu H., Haberal M. Value of stress myocardial perfusion scanning in diagnosis of severe coronary artery disease in liver transplantation candidates. *Transplantation Proceedings*, 2014, vol. 41, no. 9, pp. 3757–3760. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.219

18. Yilmaz Y., Kurt R., Yonal O., Polat N., Celikel C. A., Gurdal A. [et al.]. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fi brosis. *Atherosclerosis*, 2010, vol. 211, no. 1, pp. 182–186. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.049. Epub. 2010 Feb. 7.

19. Ocel J. J., Edwards W. D., Tazelaar H. D., Petrovic L. M., Edwards B. S., Kamath P. S. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clinic Proceedings*, 2004, vol. 79, no. 4, pp. 492–501. https://doi.org/10.4065/79.4.492

20. Torregrosa M., Aguade S., Dos L., Segura R., Gónzalez A., Evangelista A. [et al.]. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 2005, vol. 42, no. 1, pp. 68–74. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008

21. Zambruni A., Trevisani F., Gülberg V., Caraceni P., Domenicali M., Cantarini M. C. [et al.]. Daily profile of circulating C-type natriuretic peptide in pre-ascitic cirrhosis and in normal subjects: relationship with renal function. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007, vol. 42, no. 5, pp. 642–647. https://doi.org/10.1080/00365520601013739

22. Møller S., Henriksen J. H. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*, 2008, vol. 57, no. 2, pp. 268–278. https://doi.org/10.1136/gut.2006.112177

23. Pacher P., Bátkai S., Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *British Journal of Pharmacology*, 2005, vol. 146, no. 3, pp. 313–314. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706332

24. Naschitz J. E., Slobodin G., Lewis R. J., Zuckerman E., Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *American Heart Journal*, 2000, vol. 140, no. 1, pp. 111–120. https://doi.org/10.1067/mhj.2000.107177

25. Mit'kovskaya N. P., Rummo O. O., Grigorenko E. A. Stratification of Sudden death risk in liver and kidney transplant recipients on the active waiting list. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus*, 2014, no. 3, pp. 27–33 (in Russian).

## Информация об авторах

*Григоренко Елена Александровна* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alegri@tut.by

*Митьковская Наталья Павловна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mitkovskaya1@ mail.ru

*Руммо Олег Олегович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220027, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@tut.by

*Балыш Елена Михайловна* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

*Володько Юлия Сергеевна* – канд. мед. наук, ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 6589641@gmail.com

*Микульская Ольга Валерьевна* – клинический ординатор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olga2510.med@tut.by

## Information about the authors

*Elena A. Grigorenko* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alegri@tut.by

*Natalya P. Mitkovskaya* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

*Oleg O. Rummo* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220027, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@tut.by

*Elena M. Balysh* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus).

*Julia S. Volodko* – Ph. D. (Med.), Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 6589641@gmail.com

*Olga V. Mikulskaya* – Clinical Intern. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olga2510.med@tut.by

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 578.53:616.98:616-036.22(476)
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-35-45

Поступила в редакцию 14.06.2018
Received 14.06.2018

**М. А. Ермолович, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович**

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь*

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПАРВОВИРУСА B19, ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ В БЕЛАРУСИ В ТЕЧЕНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ЦИКЛА ИНФЕКЦИИ (2005–2016)

**Аннотация.** Парвовирусная инфекция человека характеризуется разнообразием клинических проявлений. На основании генетического анализа у парвовируса B19 выделяют генотипы 1a, 1b, 2, 3a, 3b, которые имеют различное территориальное распространение. В период 2005–2016 гг. в Беларуси было генотипировано 210 парвовирусов B19, полученных из сыворотки крови пациентов с разными формами парвовирусной инфекции, преимущественно инфекционной эритемы. Все вирусы, за исключением одного, принадлежали к генотипу 1a. Один вирус относился к генотипу 3b и был выделен от ребенка с апластическим кризом, прибывшего в Беларусь из Казахстана на лечение. Штаммы генотипа 1a на филогенетическом древе формировали две группы, относящиеся к субтипам 1a1 и 1a2. В течение 12 лет наблюдения на территории страны циркулировали оба субтипа, однако с разной интенсивностью. В годы наиболее высокой заболеваемости, а также один-два года до и после эпидемического подъема (2005–2008 и 2013–2016) в циркуляции преобладали парвовирусы субтипа 1a2. В период низкой заболеваемости (2009–2012) доминирующее положение занимал субтип 1a1. Среднее генетическое расстояние внутри субтипа составляло 0,51 % для 1a1 и 0,56 % для 1a2, между субтипами оно также было небольшим – 1,32 %. Можно предположить, что субтип 1a2 является более новым для Беларуси, вследствие чего имеет большее эпидемическое значение в настоящее время.

**Ключевые слова**: парвовирус B19, генотип, субтип, филогенетический анализ

**Для цитирования:** Ермолович, М. А. Генетические варианты парвовируса B19, циркулирующие в Беларуси в течение эпидемического цикла инфекции (2005–2016) / М. А. Ермолович, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 35–45. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-35-45

**M. A. Yermalovich, G. V. Semeiko, E. O. Samoilovich**

*Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus*

# GENETIC VARIANTS OF PARVOVIRUS B19 CIRCULATING IN BELARUS DURING THE EPIDEMIC CYCLE OF INFECTION (2005–2016)

**Abstract.** Human parvovirus infection is characterized by a variety of clinical manifestations. Based on the genetic analysis, genotypes 1a, 1b, 2, 3a, 3b of parvovirus B19 are distinguished, which have different geographical distribution. In the period 2005–2016, in Belarus 210 strains of parvovirus B19 isolated from the patients with various forms of parvovirus infection, mainly erythema infectiosum, were genotyped. All strains, except one, belonged to genotype 1a. One strain belonged to genotype 3b and was isolated from a child with aplastic crisis who arrived in Belarus from Kazakhstan for medical care. On the phylogenetic tree, the strains of genotype 1a formed two groups related to the subtypes 1a1 and 1a2. During the 12-year observation, both subtypes circulated in Belarus, but with varying intensity. In the highest incidence years, as well as one or two years before and after this (2005–2008 and 2013–2016), strains of subtype 1a2 predominated in circulation. During the period of low incidence (2009–2012), the dominant position belonged to subtype 1a1. The average genetic distance inside each subtype was 0.51 % for 1a1 and 0.56 % for 1a2. Between subtypes it was also small – 1.32 %. It can be assumed that subtype 1a2 is more new for Belarus and therefore might be connected with the increase of morbidity.

**Keywords:** parvovirus B19, genotype, subtype, phylogenetic analysis

**For citation:** Yermalovich M. A., Semeiko G. V., Samoilovich E. O. Genetic variants of parvovirus B19 circulating in Belarus during the epidemic cycle of infection (2005–2016). *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 35–45 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-35-45

© Ермолович М. А., Семейко Г. В., Самойлович Е. О., 2019

**Введение.** Парвовирус человека B19 (B19V) (согласно современной классификации – эритропарвовирус приматов 1), принадлежит к роду *Erythroparvovirus* подсемейства *Parvovirinae* семейства *Parvoviridae* и широко распространен во всем мире [1]. Геном вируса формируют 5596 нуклеотидов (нт), которые кодируют крупный неструктурный белок 1 (NS1), структурные белки VP1 и VP2 и три мелких неструктурных белка. На основании филогенетического анализа фрагмента генома длиной 994 нт в области NS1/VP1-уникального региона (NS1/VP1u) было идентифицировано три генотипа B19V – 1, 2 и 3 [2]. Дальнейшее накопление информации позволило провести разделение генотипов 1 и 3 на 1a и 1b, 3a и 3b соответственно [3, 4].

В настоящее время генотип 1a имеет наиболее широкое распространение в мире и является основным генотипом, циркулирующим в Европе, в то время как генотип 2, широко распространенный до середины XX в., встречается крайне редко. Генотип 3 распространен преимущественно на Африканском континенте, хотя встречается также в Европе, Америке и Азии, и его преобладающим вариантом является 3b [5–16].

Парвовирусная инфекция человека характеризуется разнообразием клинических проявлений и в большинстве случаев имеет легкое течение, однако у некоторых групп пациентов может вызывать тяжелые состояния. Основной формой заболевания является инфекционная эритема, или пятая болезнь, у взрослых пациентов нередко развиваются полиартралгии. У лиц с гемоглобинопатиями парвовирус B19 вызывает преходящий апластический криз, у иммунокодефицитных лиц возможно развитие хронической анемии, инфицирование во время беременности может приводить к спонтанным абортам, формированию водянки плода и его гибели [10, 17].

В Беларуси с 2005 г. на базе республиканской лаборатории по кори и краснухе осуществляется диагностика парвовирусной инфекции у пациентов с острой макуло-папулезной экзантемой, беременных женщин с водянкой плода, пациентов с гематологической патологией, острыми артритами, поражением печени. Анализ лабораторно верифицированных случаев заболевания за 12-летний период (с 2005 по 2016 г.) позволил установить длительность эпидемического цикла парвовирусной инфекции (9 лет) и годы наиболее высокой заболеваемости (2006, 2015 и 2016) [18].

Цель работы – молекулярно-генетический анализ парвовирусов B19, выявленных на территории Беларуси с 2005 по 2016 г.

**Материалы и методы исследования.** Нуклеотидные последовательности фрагмента генома парвовируса B19 были получены из образцов сыворотки крови пациентов с парвовирусной инфекцией возрасте от 2 до 53 лет из всех регионов Беларуси. ДНК выделяли из 200 мкл сыворотки крови с использованием набора QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Venlo, Нидерланды) в соответствии с протоколом производителя. Амплификацию проводили в двухстадийной гнездовой ПЦР с использованием описанных в литературе праймеров e1855f, e1863f, B19-R1 and B19-R2, позволяющих получить фрагмент длиной 1100 н. о. в NS1/VP1u области генома [Hubschen et al., 2009; Servant et al., 2002]. Каждая ПЦР-реакция включала положительный и отрицательный контроли. Продукты амплификации анализировали в 1,5 %-ном агарозном геле с добавлением бромида этидия. ПЦР-продукт для секвенирования очищали с помощью набора для очистки QIAquick PCR (Qiagen, Германия).

Секвенирование выполняли на капиллярном секвенаторе 3100 и 3500 (Applied Biosystems, США) с использованием набора для секвенирования BigDye Terminator v3.1 cycle (Life Technologies, США) и праймеров для второго раунда амплификации. Редактирование нуклеотидных последовательностей проводили в программе SeqScape® v.3.0 (Life Technologies, США).

Для генотипирования выполняли филогенетический анализ фрагментов генома длиной 994 н. о. в области NS1/VP1u (515 н.о. NS1 и 487 н. о. VP1u с перекрывающейся областью размером 8 н. о.) с использованием программы MEGA версии 5 [19] на основании алгоритма Neighbor Joining и Kimura двухпараметрической модели [2]. Значимой считали величину бутстреп ≥70 % (1000 повторов). Генетическое расстояние на основании Kimura двухпараметрической модели подсчитывали в программе MEGA 5.

**Результаты исследования.** В период 2005–2016 гг. в Беларуси было генотипировано 210 штаммов парвовируса B19. Нуклеотидные последовательности NS1/VP1u фрагмента вирусного генома для секвенирования и генотипирования были получены во все годы наблюдения, в том числе 4

из них – в 2005 г., 87 – в 2006 г., по 7 – в 2007 и 2010 гг., 8 – в 2008 г., 11 – в 2009 г., 17 – в 2011 г., 19 – в 2012 г., 13 – в 2013 г., 16 – в 2014 г., 9 – в 2015 г., 12 – в 2016 г. За исключением 2005 г., когда ретроспективно были генотипированы парвовирусы B19 только из г. Минска, во все годы были исследованы вирусы от заболевших из разных регионов страны. Наибольшее количество, 87 штаммов, было генотипировано в 2006 г., когда в стране наблюдался подъем заболеваемости и была регистрирована наиболее значимая за весь период наблюдения вспышка парвовирусной инфекции в г. Минске [20]. На тот момент какая-либо информация по генетической характеристике возбудителя в Беларуси отсутствовала, и большое количество образцов было исследовано с целью быстрого получения информации о разнообразии циркулирующих в стране парвовирусов B19.

Все выявленные за 12-летний период парвовирусы B19, за исключением одного, относились к генотипу 1a. Один штамм, полученный в 2006 г. от ребенка с апластической анемией, прибывшего на лечение в г. Минск из Казахстана, группировался с референс-штаммами генотипа 3b и имел максимальное сходство с представленными в Генбанке вирусами, полученными в 2006 г. в г. Ош, Киргизия (рис. 1). Ни у одного жителя Беларуси парвовирусы B19 генотипа 3b обнаружены не были.

При филогенетическом анализе штаммов генотипа 1a, полученных в 2005–2006 гг., было установлено, что, несмотря на несомненную принадлежность к данному субгенотипу, на филогенетическом дереве они формировали две четко дифференцирующиеся группы (бутстреп 99 %), получившие название субтипов 1a1 и 1a2 (рис. 2, *a*). В г. Минске наблюдавшаяся в этот период вспышка парвовирусной инфекции была обусловлена штаммами субтипа 1a2, в то время как штаммы субтипа 1a1 были получены от заболевших в тех районах города, где были зарегистрированы лишь единичные случаи заболевания. В других областях страны также циркулировали оба субтипа вируса, при этом групповые случаи заболевания, так же как и в г. Минске, были обусловлены штаммами субтипа 1a2.

В 2007 г. заболеваемость парвовирусной инфекцией в стране резко снизилась, и в 2008 г. в Беларуси было лабораторно подтверждено наименьшее за весь период наблюдения число случаев, однако значимость субтипа 1a2 в эти годы оставалась по-прежнему высокой. В 2007 г. все генотипированне вирусы, а в 2008 г. 75 % вирусов принадлежали к данному субтипу. В целом, в 2005–2008 гг. к субтипу 1a2 относились 78,1 % изученных штаммов парвовируса B19, к субтипу 1a1 – 21,9 %.

После 2008 г. в стране произошла резкая смена доминирующего субтипа парвовируса B19 (рис. 2, *b*). В 2009–2012 гг. в циркуляции преобладал субтип 1a1, доля которого в отдельные годы

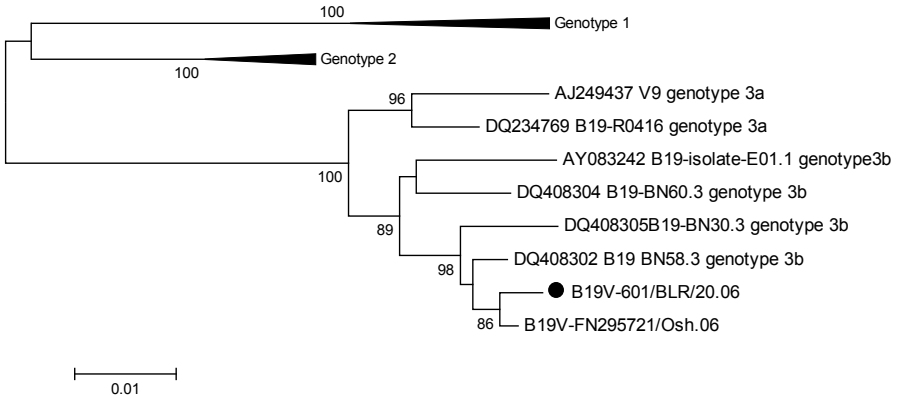
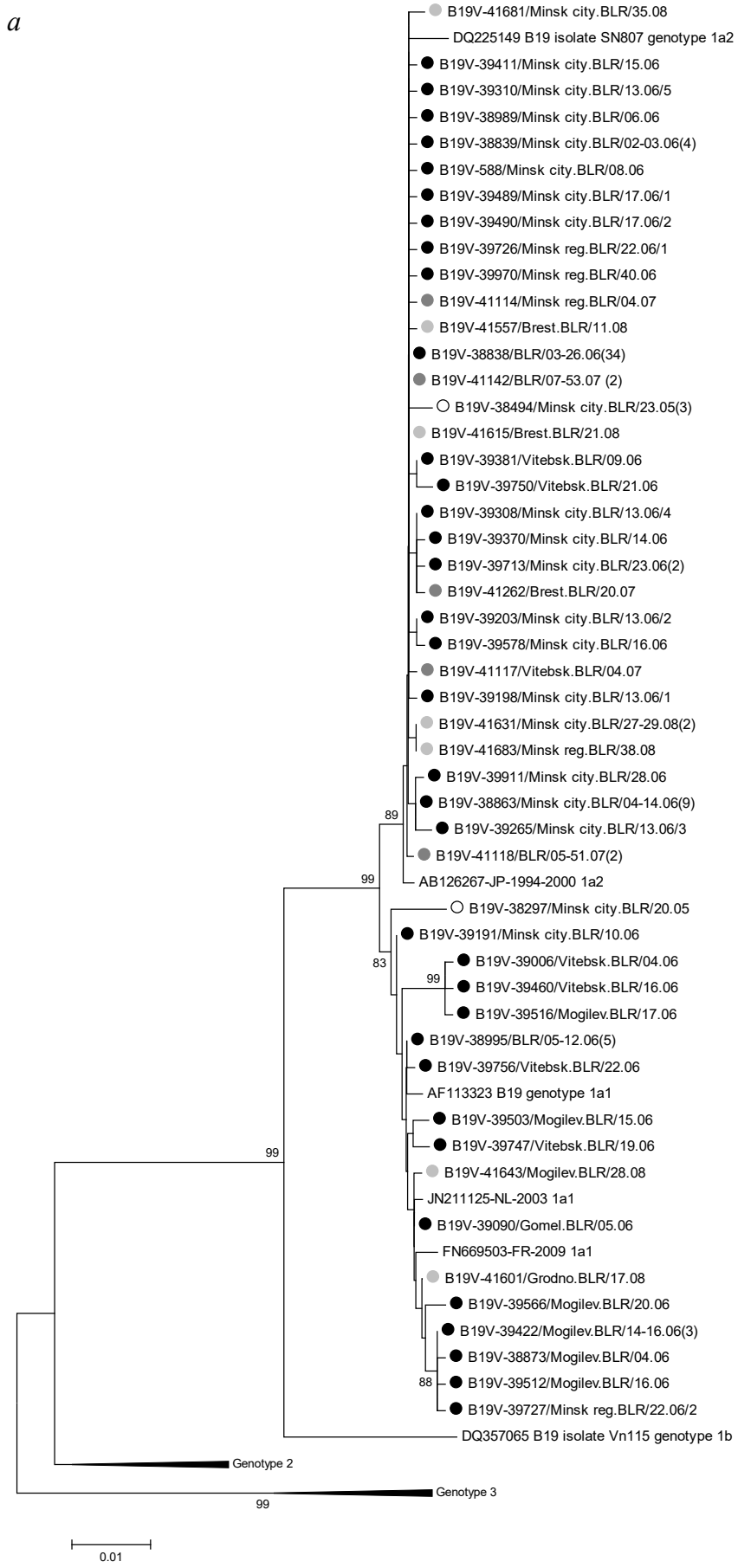
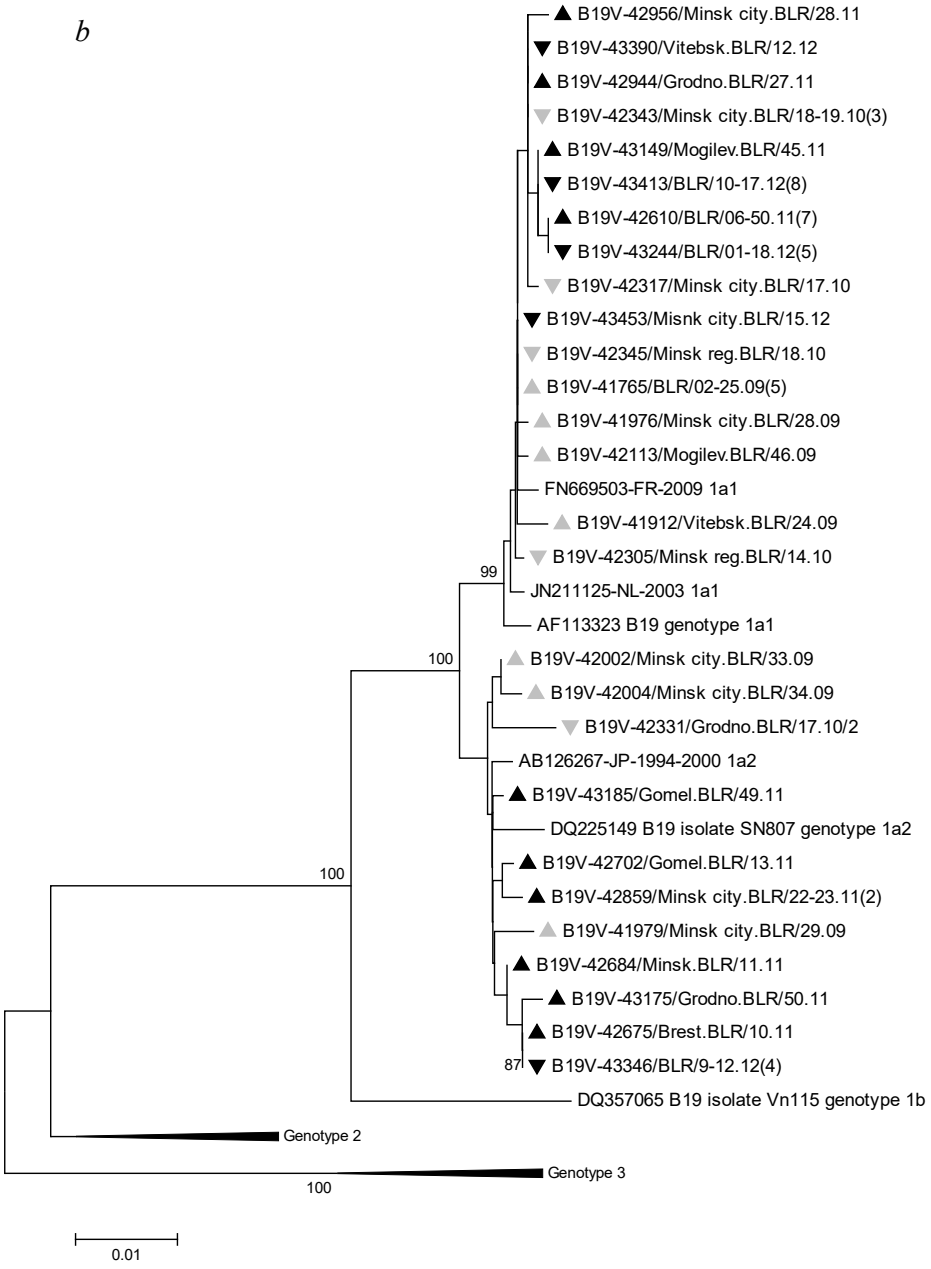



Рис. 1. Филогенетическое дерево, включающее нуклеотидную последовательность парвовируса B19 генотипа 3 из Беларуси (назван в соответствии со страной, эпидемической неделей и годом выявления); референсные нуклеотидные последовательности обозначены кодом доступа Генбанка, наименованием и генотипом; нуклеотидная последовательность из Беларуси отмечена черной точкой

Fig. 1. Phylogenetic tree including the human parvovirus B19 sequence of genotype 3 from Belarus (named with location, epidemiological week and year); the reference sequences are identified by accession number, name and genotype, the sequence from Belarus is marked with a black dot


a
B19V-41681/Minsk city.BLR/35.08
DQ225149 B19 isolate SN807 genotype 1a2
B19V-39411/Minsk city.BLR/15.06
B19V-39310/Minsk city.BLR/13.06/5
B19V-38989/Minsk city.BLR/06.06
B19V-38839/Minsk city.BLR/02-03.06(4)
B19V-588/Minsk city.BLR/08.06
B19V-39489/Minsk city.BLR/17.06/1
B19V-39490/Minsk city.BLR/17.06/2
B19V-39726/Minsk reg.BLR/22.06/1
B19V-39970/Minsk reg.BLR/40.06
B19V-41114/Minsk reg.BLR/04.07
B19V-41557/Brest.BLR/11.08
B19V-38838/BLR/03-26.06(34)
B19V-41142/BLR/07-53.07 (2)
B19V-38494/Minsk city.BLR/23.05(3)
B19V-41615/Brest.BLR/21.08
B19V-39381/Vitebsk.BLR/09.06
B19V-39750/Vitebsk.BLR/21.06
B19V-39308/Minsk city.BLR/13.06/4
B19V-39370/Minsk city.BLR/14.06
B19V-39713/Minsk city.BLR/23.06(2)
B19V-41262/Brest.BLR/20.07
B19V-39203/Minsk city.BLR/13.06/2
B19V-39578/Minsk city.BLR/16.06
B19V-41117/Vitebsk.BLR/04.07
B19V-39198/Minsk city.BLR/13.06/1
B19V-41631/Minsk city.BLR/27-29.08(2)
B19V-41683/Minsk reg.BLR/38.08
B19V-39911/Minsk city.BLR/28.06
B19V-38863/Minsk city.BLR/04-14.06(9)
B19V-39265/Minsk city.BLR/13.06/3
B19V-41118/BLR/05-51.07(2)
AB126267-JP-1994-2000 1a2
B19V-38297/Minsk city.BLR/20.05
B19V-39191/Minsk city.BLR/10.06
B19V-39006/Vitebsk.BLR/04.06
B19V-39460/Vitebsk.BLR/16.06
B19V-39516/Mogilev.BLR/17.06
B19V-38995/BLR/05-12.06(5)
B19V-39756/Vitebsk.BLR/22.06
AF113323 B19 genotype 1a1
B19V-39503/Mogilev.BLR/15.06
B19V-39747/Vitebsk.BLR/19.06
B19V-41643/Mogilev.BLR/28.08
JN211125-NL-2003 1a1
B19V-39090/Gomel.BLR/05.06
FN669503-FR-2009 1a1
B19V-41601/Grodno.BLR/17.08
B19V-39566/Mogilev.BLR/20.06
B19V-39422/Mogilev.BLR/14-16.06(3)
B19V-38873/Mogilev.BLR/04.06
B19V-39512/Mogilev.BLR/16.06
B19V-39727/Minsk reg.BLR/22.06/2
DQ357065 B19 isolate Vn115 genotype 1b
Genotype 2
Genotype 3
89
99
83
99
99
88
99
0.01


b
B19V-42956/Minsk city.BLR/28.11
B19V-43390/Vitebsk.BLR/12.12
B19V-42944/Grodno.BLR/27.11
B19V-42343/Minsk city.BLR/18-19.10(3)
B19V-43149/Mogilev.BLR/45.11
B19V-43413/BLR/10-17.12(8)
B19V-42610/BLR/06-50.11(7)
B19V-43244/BLR/01-18.12(5)
B19V-42317/Minsk city.BLR/17.10
B19V-43453/Misnk city.BLR/15.12
B19V-42345/Minsk reg.BLR/18.10
B19V-41765/BLR/02-25.09(5)
B19V-41976/Minsk city.BLR/28.09
B19V-42113/Mogilev.BLR/46.09
FN669503-FR-2009 1a1
B19V-41912/Vitebsk.BLR/24.09
B19V-42305/Minsk reg.BLR/14.10
99
JN211125-NL-2003 1a1
AF113323 B19 genotype 1a1
100
B19V-42002/Minsk city.BLR/33.09
B19V-42004/Minsk city.BLR/34.09
B19V-42331/Grodno.BLR/17.10/2
AB126267-JP-1994-2000 1a2
B19V-43185/Gomel.BLR/49.11
DQ225149 B19 isolate SN807 genotype 1a2
100
B19V-42702/Gomel.BLR/13.11
B19V-42859/Minsk city.BLR/22-23.11(2)
B19V-41979/Minsk city.BLR/29.09
B19V-42684/Minsk.BLR/11.11
B19V-43175/Grodno.BLR/50.11
B19V-42675/Brest.BLR/10.11
87
B19V-43346/BLR/9-12.12(4)
DQ357065 B19 isolate Vn115 genotype 1b
Genotype 2
Genotype 3
100
0.01

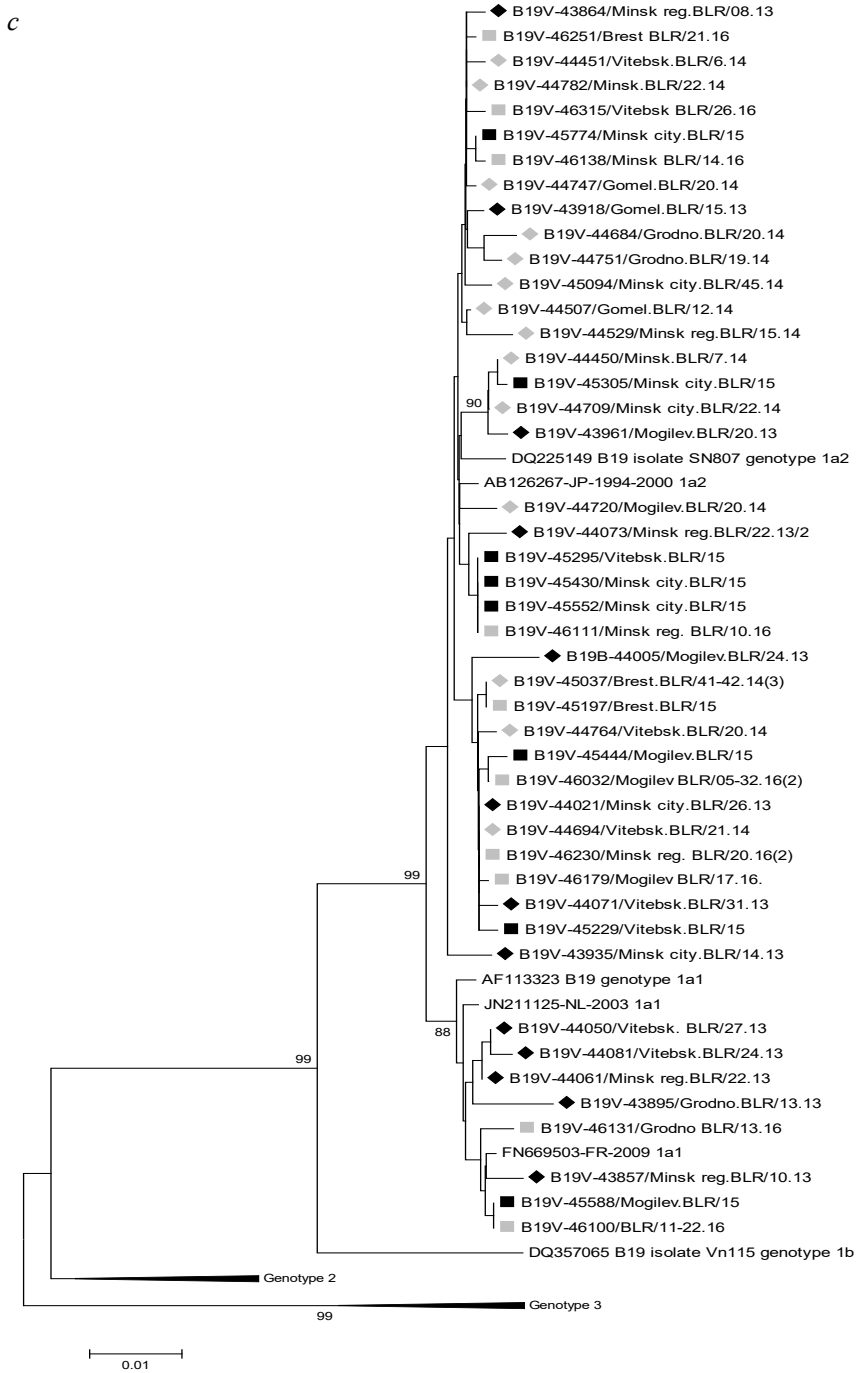



Рис. 2. Филогенетическое дерево, включающее нуклеотидные последовательности парвовирусов B19 генотипа 1a из Беларуси (названы в соответствии со страной, регионом, эпидемической неделей и годом выявления). Для идентичных последовательностей, полученных в течение года, на дереве показано только по одному репрезентативному штамму, общее число сиквенсов указано в скобках после наименования штамма; для идентичных последовательностей, полученных в течение года в разных регионах, отмечена только страна. Референсные нуклеотидные последовательности обозначены кодом доступа Генбанка, наименованием и генотипом. Нуклеотидные последовательности, полученные в Беларуси: *a* – в 2005–2008 гг. (2005 – ○, 2006 – ●, 2007 – ●, 2008 – ●); *b* – в 2009–20012 гг. (2009 – ▲, 2010 –▼, 2011 – ▲, 2012 –▼); *c* – в 2013–2016 гг. (2013 – ♦, 2014 – ♦, 2015 – ■, 2016 – ■)

Fig. 2. Phylogenetic tree including the human parvovirus B19 sequences of genotype 1a from Belarus (named with country region, epidemiological week and year). Only one representative strain is shown for identical sequences from the same year, and the total number of sequences is added behind in brackets; for the identical sequences from the same year and different regions only country is marked. The reference sequences are identified by accession number, name and genotype. The sequences obtained from Belarus: *a* – between 2004 and 2008 (2005 – ○, 2006 – ●, 2007– ●, 2008 – ●); *b* – between 2009 and 2012 (2009: ▲, 2010: ▼, 2011: ▲, 2012: ▼); *c* – between 2013 and 2016 (2013 – ♦, 2014 – ♦, 2015 – ■, 2016 – ■)

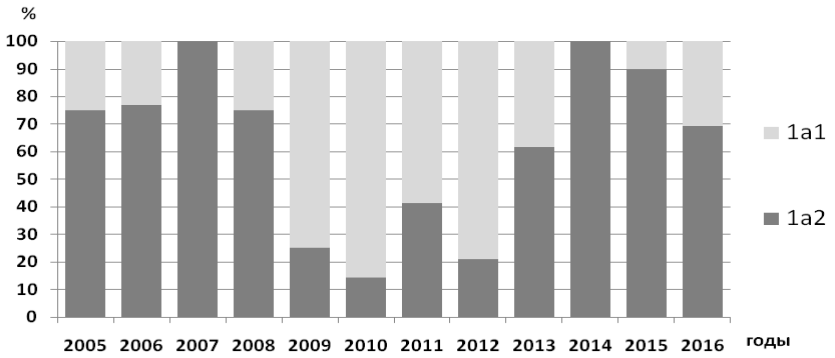



Рис. 3. Доля субтипов 1a1 и 1a2 среди парвовирусов B19 генотипа 1a в Беларуси (2005–2016)
Fig. 3. Percentage of subtypes 1a1 and 1a2 among the genotype 1a strains of parvovirus B19 in Belarus (2005–2016)

составляла до 85 % от генотипированных вирусов. В этот период заболеваемость в стране сохранялась на невысоком уровне, отражая достаточно длительный период эпидемического благополучия [18]. В период 2009–2012 гг. к субтипу 1a2 относились 27,8 % изученных штаммов парвовируса B19, к субтипу 1a1 – 72,2 %.

В эпидемическом цикле парвовирусной инфекции 2013–2014 гг. являлись завершающим периодом фазы благополучия, который сменился очередным подъемом заболеваемости в 2015–2016 гг. В этот период произошло резкое возрастание в циркуляции субтипа 1a2, доля которого увеличилась от 21,0 % в 2012 г. до 61,5 % в 2013 г. и до 100,0 % в 2014 г. В 2015–2016 гг. уровень заболеваемости парвовирусной инфекцией возрос практически до уровня 2006 г. (1,9 и 2,01 на 100 000 соответственно), а на субтип 1a2 в эти годы пришлось от 75,0 до 88,9 % изученных штаммов.

Всего за период с 2013 по 2016 г. субтип 1a2 составил 82,0 % штаммов парвовируса B19, субтип 1a1 – 18,0 % (рис. 2, *c*). Таким образом, одновременная циркуляция в Беларуси двух генетических вариантов генотипа 1a парвовируса B19, а именно субтипов 1a1 и 1a2, сохранялась в течение всего 12-летнего периода наблюдения, однако частота выявления каждого из них в разные годы эпидемического цикла существенно различалась (рис. 3).

Среднее генетическое расстояние для всех 209 штаммов генотипа 1a, выявленных в Беларуси за 12-летний период наблюдения, составило 0,88 %. К субтипу 1a1 относились 71 (34,0 %) из 209 штаммов, среди которых обнаружен 31 вариант нуклеотидных последовательностей (отличавшихся на 1 нуклеотид и более). Среднее генетическое расстояние внутри этой геногруппы составляло 0,51 %. К субтипу 1a2 относились 138 (66,0 %) штаммов, представленных 65 различными вариантами нуклеотидных последовательностей. Среднее генетическое расстояние внутри субтипа 1a2 составляло 0,56 %. Между субтипами различие также было небольшим – 1,32 %.

**Обсуждение.** Проводимый в течение 12 лет молекулярно-генетический мониторинг парвовирусной инфекции в Беларуси позволил установить циркулирующие в стране генотипы возбудителя и определить закономерности их распространения. Все полученные от жителей Беларуси парвовирусы B19 принадлежали к генотипу 1a, наиболее распространенному в настоящее время в европейском регионе. Единственный штамм генотипа 3b выявлен у прибывшего в Беларусь на лечение гражданина Казахстана, который был обследован для верификации парвовирусной инфекции в связи с развитием апластического криза. Данный вирус никогда больше не встречался в Беларуси, что убедительно свидетельствует о завозном характере инфекции.

Существование внутри генотипа 1a двух генетических групп, которые четко отличаются одна от другой, но по уровню генетического расстояния между ними не могут быть дифференцированы как два различных генотипа, было показано в ряде исследований, проведенных в разных частях света [20–22]. На основании анализа данных полногеномного секвенирования парвовирусов B19 в 2012 г. Molenaar-de Backer с соавт. было предложено назвать эти группы субтипами 1a1 и 1a2. Разделение на два субтипа сохранялось при использовании для филогенетического анализа как полной нуклеотидной последовательности генома B19, так и фрагментов генома, кодирующих структурный и неструктурный белки [23].

Парвовирусы B19 субтипов 1a1 и 1a2 циркулировали в Беларуси в течение всего 12-летнего периода наблюдения. В целом доминирующее положение занимал субтип 1a2, составлявший 68 % от изученных штаммов, однако его преобладание не было постоянным. Вирусы субтипа 1a2 имели преимущественное распространение в годы наиболее высокой заболеваемости (2006, 2015–2016), а также в течение одного-двух предшествующих и последующих лет. Так, в период 2005–2008 гг. и 2013–2016 гг. субтип 1a2 составлял от 75,0 до 100,0 % от изученных штаммов.

В течение 2 из 12 лет наблюдения (2007 и 2014) к субтипу 1a2 относились все изученные штаммы, однако и в предыдущий, и в последующий годы также выявлялась небольшая (10–15 %) доля штаммов менее распространенного субтипа 1a1. Можно предположить, что циркуляция этого субтипа в стране не прекращалась, но в годы его минимальной активности могла не выявляться вследствие ограниченного числа исследованных штаммов.

Доминирование субтипа 1a1 наблюдалось в течение 4 лет (2009–2012 гг.), когда в многолетней динамике заболеваемости сохранялась фаза благополучия. Доля субтипа 1a1 в циркуляции в эти годы была значительной (60–85 %), однако не достигала уровня распространения субтипа 1a2, хотя эти различия и не были статистически достоверны.

Следует обратить внимание на то, что и в 2009 г., и в 2013 г. происходила резкая смена доминирующего субтипа вируса. Однако распространение субтипа 1a1 не сопровождалось существенным ростом числа заболевших, в то время как активизация в циркуляции субтипа 1a2 соответствовала окончанию периода эпидемического благополучия и очередному подъему заболеваемости.

Высказывалось предположение, что вирусы, классифицированные впоследствии как субтип 1a2, впервые были обнаружены в Японии, где в 1998 г. они вытеснили ранее доминировавший там субтип 1a1. Однако в более поздних публикациях описана циркуляция субтипа 1a2 (одновременно с субтипом 1a1) в 1990-е годы в Бразилии, без четких указаний на преобладание какого-либо из субтипов в период вспышки [24]. Можно предположить, что субтип 1a2 является более новым на территории нашей страны, вследствие чего имеет большее эпидемическое значение в настоящее время.

**Заключение.** Как и в других странах с установленной циркуляцией субтипов 1a1 и 1a2, в Беларуси среднее генетическое расстояние между этими группами вирусов было небольшим – 1,32 % [23–25]. Внутри каждой из групп среднее генетическое расстояние практически не различалось и составляло 0,51 % для 1a1 и 0,56 % для 1a2. Эти данные не дают достаточных оснований предполагать, что один из генотипов является более древним и длительно циркулирующим. Такой невысокий уровень различий внутри геногрупп мог быть обусловлен тем, что практически все вирусы были получены от пациентов с острой парвовирусной инфекцией. Безусловно, отсутствие молекулярных данных за период времени до 2005 г. не позволяет утверждать, что субтип 1a1 являлся ранее единственным вариантом генотипа 1a, циркулирующим в стране. Однако накопленная к настоящему времени информация, несомненно, явится надежной базой для дальнейшего молекулярно-генетического надзора за парвовирусной инфекцией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. Qiu, J. Human parvoviruses / J. Qiu, M. Söderlund-Venermo, N. S. Young // Clin. Microbiol. Rev. – 2017. – Vol. 30, N 1. – P. 43–113.

2. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes / A. Servant [et al.] // J. Virol. – 2002. – Vol. 76, N 18. – P. 9124–9134. https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.9124-9134.2002

3. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients / N. Toan [et al.] // J. Gen. Virol. – 2006. – Vol. 87, N 10. – P. 2941–2949. https://doi.org/10.1099/vir.0.82037-0

4. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes / A. Parsyan [et al.] // J. Gen. Virol. – 2007. – Vol. 88, pt. 2. – P. 428–431. https://doi.org/10.1099/vir.0.82496-0

5. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples / D. Candotti [et al.] // J. Virol. – 2004. – Vol. 78, N 22. – P. 12169–12178. https://doi.org/10.1128/jvi.78.22.12169-12178.2004

6. Cohen, B. Genetic variants of parvovirus B19 identified in the United Kingdom: implications for diagnostic testing / B. Cohen, J. Gandhi, J. Clewley // Clin. Virol. – 2006. – Vol. 36, N 2. – P. 152–155. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.01.011

7. Detection and differentiation of human parvovirus variants by commercial quantitative real-time PCR tests / K. Hokynar [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, N 5. – P. 2013–2019. https://doi.org/10.1128/jcm.42.5.2013-2019.2004

8. Phylogenetic analysis of human parvovirus b19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b / J. Hubschen [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47, N 11. – P. 3735–3738. https://doi.org/10.1128/jcm.01201-09

9. Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various parvovirus B19-related hematological symptoms / S. Sanabani [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, N 2. – P. 604–606. https://doi.org/10.1128/jcm.44.2.604-606.2006

10. Nicolay, N. Clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 infections in Ireland, January 1996–June 2008 / N. Nicolay, S. Cotter // Eurosurveillance. – 2009. – Vol. 14, N 25. – P. 7–11.

11. Genetic variants of human parvovirus B19 in South Africa: cocirculation of three genotypes and identification of a novel subtype of genotype 1 / C. Corcoran [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48, N 1. – P. 137–142. https://doi.org/10.1128/jcm.00610-09

12. Identification and characterization of acute infection with parvovirus B19 genotype 2 in immunocompromised patients in Poland / P. Grabarczyk [et al.] // J. Med .Virol. – 2010. – Vol. 83, N 1. – P. 142–149. https://doi.org/10.1002/jmv.21947

13. Генотипирование изолятов парвовируса В19, циркулирующих в Северо-Западном федеральном округе России / И. Н. Лаврентьева [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 6. – С. 36–43.

14. Investigation of human parvovirus B19 occurrence and genetic variability in different leukaemia entities / A. C. da Costa [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2013. – Vol. 19, N 1. – P. E31–E43. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12058

15. Prevalence and genotypic characterization of human parvovirus B19 in children with measles- and rubella-like illness in Iran / F. Rezaei [et al.] // J. Med. Virol. – 2015. – Vol. 88, N 6. – P. 947–953. https://doi.org/10.1002/jmv.24425

16. Genotype 1 of human parvovirus B19 in clinical cases / M. I. de Oliveira [et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2017. – Vol. 63, N 3. – P. 224–228. https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.03.224

17. Young, N. Parvovirus B19 / N. S. Young, K. E. Brown // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, N 6. – P. 586–597. https://doi.org/10.1056/nejmra030840

18. Динамика эпидемического процесса парвовирусной инфекции в Республике Беларусь (2005–2016) / М. А. Ермолович [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 414–417.

19. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods / K. Tamura [et al.] // Mol. Biol. Evol. – 2011. – Vol. 28, N 10. – P. 2731–2739. https://doi.org/10.1093/molbev/msr121

20. Human parvovirus B19 surveilance in patients with rash and fever from Belarus / M. Yermalovich [et al.] // J. Med. Virol. – 2012. – Vol. 84, N 6. – P. 973–978. https://doi.org/10.1002/jmv.23294

21. Umene, K. Genetic diversity of human parvovirus B19 determined using a set of restriction endonucleases recognizing four or five base pairs and partial nucleotide sequencing: use of sequence variability in virus classification / K. Umene, T. Nunoue // J. Gen. Virol. – 1991. – Vol. 72, N 8. – P. 1997–2001. https://doi.org/10.1099/0022-1317-72-8-1997

22. Molecular characterization of human erythrovirus B19 strains obtained from patients with several clinical presentations in the Amazon region of Brazil / R. Freitas [et al.] // J. Clin. Virol. – 2008. – Vol. 43, N 1. – P. 60–65. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.03.033

23. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions / M. W. A. Molenaar-de Backer [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 8. – P. e43206. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043206

24. Molecular diversity of human parvovirus B19 during two outbreaks of erythema infectiosum in Brazil / R. Cubel Garcia [et al.] // Braz. J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 21, N 1. – P. 102–106. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.11.002

25. Molecular and phylogenetic analyses of human Parvovirus B19 isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and β-thalassemia major and healthy blood donors / S. Slavov [et al.] // J. Med. Virol. – 2012. – Vol. 84, N 10. – P. 1652–1665. https://doi.org/10.1002/jmv.23358

## References

1. Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N. S. Human parvoviruses. *Clinical Microbiology Reviews*, 2017, vol. 30, no. 1, pp. 43–113.

2. Servant A., Laperche S., Lallemand F., Marinho V., De Saint Maur G., Meritet J. F., Garbarg-Chenon A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *Journal of Virology*, 2002, vol. 76, no. 18, pp. 9124–9134. https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.9124-9134.2002

3. Toan N. L., Duechting A., Kremsner P. G., Song le H., Ebinger M., Aberle S., Binh V. Q., Duy D. N., Torresi J., Kandolf R., Bock C. T. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients. *Journal of General Virology*, 2006, vol. 87, no. 10, pp. 2941–2949. https://doi.org/10.1099/vir.0.82037-0

4. Parsyan A., Szmaragd C., Allain J. P., Candotti D. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes. *Journal of General Virology*, 2007, vol. 88, pt. 2, pp. 428–431. https://doi.org/10.1099/vir.0.82496-0

5. Candotti D., Etiz N., Parsyan A., Allain J. P. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *Journal of Virology*, 2004, vol. 78, no. 22, pp. 12169–12178. https://doi.org/10.1128/jvi.78.22.12169-12178.2004

6. Cohen B., Gandhi J., Clewley J. Genetic variants of parvovirus B19 identified in the United Kingdom: implications for diagnostic testing. *Journal of Clinical Virology*, 2006, vol. 36, no. 2, pp. 152–155. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.01.011

7. Hokynar K., Norja P., Laitinen H., Palomäki P., Garbarg-Chenon A., Ranki A,. Hedman K., Söderlund-Venermo M. Detection and differentiation of human parvovirus variants by commercial quantitative real-time PCR tests. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, vol. 42, no. 5, pp. 2013–2019. https://doi.org/10.1128/jcm.42.5.2013-2019.2004

8. Hübschen J. M., Mihneva Z., Mentis A. F., Schneider F., Aboudy Y., Grossman Z., Rudich H. [et al.]. Phylogenetic analysis of human parvovirus b19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, vol. 47, no. 11, pp. 3735–3738. https://doi.org/10.1128/jcm.01201-09

9. Sanabani S., Neto W. K., Pereira J., Sabino E. C. Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various parvovirus B19-related hematological symptoms. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, vol. 44, no. 2, pp. 604–606. https://doi.org/10.1128/jcm.44.2.604-606.2006

10. Nicolay N., Cotter S. Clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 infections in Ireland, January 1996–June 2008. *Eurosurveillance*, 2009, vol. 14, no. 25, pp. 7–11.

11. Corcoran C., Hardie D., Yeats J., Smuts H. Genetic variants of human parvovirus B19 in South Africa: cocirculation of three genotypes and identification of a novel subtype of genotype 1. *Journal of Clinical Microbiology*, 2010, vol. 48, no. 1, pp. 137–142. https://doi.org/10.1128/jcm.00610-09

12. Grabarczyk P., Kalińska A., Kara M, Wieczorek R., Ejduk A., Sulkowska E., Gołębiowska-Staroszczyk S., Matysiak M., Baylis S. A., Brojer E. Identification and characterization of acute infection with parvovirus B19 genotype 2 in immunocompromised patients in Poland. *Journal of Medical Virology*, 2010, vol. 83, no. 1, pp. 142–149. https://doi.org/10.1002/jmv.21947

13. Lavrent'eva I. N., Antipova A. Yu., Semenov A. V., Bichurina M. A. Genotyping of Parvovirus B19 circulated in Northen-West federal district of Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 6, pp. 36–43 (in Russian).

14. Da Costa A. C., Bendit I., de Oliveira A. C. S., Kallas E. G., Sabino E. C., Sanabani S. S. Investigation of human parvovirus B19 occurrence and genetic variability in different leukaemia entities. *Clinical Microbiology and Infection*, 2013, vol. 19, no. 1, E31–E43. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12058

15. Rezaei F., Sarshari B., Ghavami N., Meysami P., Shadab A., Salimi H., Mokhtari-Azad T. Prevalence and genotypic characterization of human parvovirus B19 in children with measles- and rubella-like illness in Iran. *Journal of Medical Virology*, 2015, vol. 88, no. 6, pp. 947–953. https://doi.org/10.1002/jmv.24425

16. De Oliveira M. I., Afonso A. M. S., Curti S. P., Silva P. E., Barbosa T. F., Silva E. R. Junior, Figueiredo C. A. Genotype 1 of human parvovirus B19 in clinical cases. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2017, vol. 63, no. 3, pp. 224–228. https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.03.224

17. Young N. S., Brown K. E. Parvovirus B19. *New England Journal of Medicine*, 2004, vol. 350, no. 6, pp. 586–597. https://doi.org/10.1056/nejmra030840

18. Ermolovich M. A., Dronina A. M., Samoilovich E. O., Pranovich A. A., Shumanskaya S. Yu. Dynamics of the epidemic process of parvovirus infection in the Republic of Belarus (2005–2016). *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University*, 2017, vol. 15, no. 4, pp. 414–417 (in Russian).

19. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution*, 2011, vol. 28, no. 10, pp. 2731–2739. https://doi.org/10.1093/molbev/msr121

20. Yermalovich M. A., Hübschen J. M., Semeiko G. V., Samoilovich E. O., Muller C. P. Human parvovirus B19 surveilance in patients with rash and fever from Belarus. *Journal of Medical Virology*, 2012, vol. 84, no. 6, pp. 973–978. https://doi.org/10.1002/jmv.23294

21. Umene K., Nunoue T. Genetic diversity of human parvovirus B19 determined using a set of restriction endonucleases recognizing four or five base pairs and partial nucleotide sequencing: use of sequence variability in virus classification. *Journal of General Virology*, 1991, vol. 72, no. 8, pp. 1997–2001. https://doi.org/10.1099/0022-1317-72-8-1997

22. Freitas R. B., Melo F. L., Oliveira D. S., Romano C. M., Freitas M. R., Macêdo O., Linhares A. C., de A. Zanotto P. M., Durigon E. L. Molecular characterization of human erythrovirus B19 strains obtained from patients with several clinical presentations in the Amazon region of Brazil. *Journal of Clinical Virology*, 2008, vol. 43, no. 1, pp. 60–65. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.03.033

23. Molenaar-de Backer M. W. A., Lukashov V. V., van Binnendijk R. S., Boot H. J., Zaaijer H. L. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 8, p. e43206. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043206

24. Cubel Garcia R. C., Pereira R. F., Azevedo K. M., Castro T. X., Mello F. C., Setubal S., Siqueira M. M., Brown D., Oliveira S. A. Molecular diversity of human parvovirus B19 during two outbreaks of erythema infectiosum in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 102–106. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.11.002

25. Slavov S. N., Haddad S. K., Silva-Pinto A. C., Amarilla A. A., Alfonso H. L., Aquino V. H., Covas D. T. Molecular and phylogenetic analyses of human Parvovirus B19 isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and β-thalassemia major and healthy blood donors. *Journsl of Medical Virology*, 2012, vol. 84, no. 10, pp. 1652–1665. https://doi.org/10.1002/jmv.23358

## Информация об авторах

*Ермолович Марина Анатольевна* – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: yermalovich@mail.ru

*Семейко Галина Валерьевна* – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: g-semeiko@yandex.ru

*Самойлович Елена Олеговна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: esamoilovich@gmail.com

## Information about the authors

*Marina A. Yermalovich* – Ph. D. (Med.), Leading researcher**.** Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yermalovich@mail.ru

*Galina V. Semeiko* – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: g-semeiko@yandex.ru

*Elena O. Samoilovich* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: esamoilovich@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 547.917+576.524+616.381-007.274
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-46-55

Поступила в редакцию 04.09.2018
Received 04.09.2018

**А. В. Жура[1], В. И. Куликовская[2], К. С. Гилевская[2], А. Н. Красковский[2], С. И. Третьяк[1], В. Е. Агабеков[2]**

*[1]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*
*[2]Институт химии новых материалов НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА И ПЕКТИНОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ

**Аннотация.** Проблема лечения и профилактики спаек брюшины остается высокоактуальной и в настоящее время. Одним из способов предотвращения спайкообразования в брюшной полости является применение биодеградируемых гелей и мембран.

Целью исследования являлись разработка и экспериментальная оценка новых биодеградируемых материалов на основе альгинатов и пектинов.

Альгинатный гидрогель изготавливали с 4,0; 7,0 и 10,0 мас. % содержанием альгината натрия. Золи пектинов разной степени этерификации и амидирования синтезировали методом «зеленой химии». Для получения пленок и пористых матриц применяли методы полива (solution casting method) и криоструктурирования (freeze-drying technique). Изготовленные материалы изучали *in vitro* и *in vivo* в эксперименте, оценивая их физические свойства, биосовместимость, биодеградируемость, противоспаечное действие, возможность использования в качестве матрикса для трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Применение 7,0 мас. % альгинатного гидрогеля не вызвало послеоперационных осложнений и привело к образованию спаек только в 10 % случаев (в группе сравнения – в 85,7 %). Полученные методом полива пектиновые пленки деформировались в физиологическом растворе и питательной среде. *In vivo* биодеградации пленок не было, отмечены абсцессы и инфильтраты в брюшной полости. Кроме того, МСК к поверхности таких пленок не прикреплялись. Пористые пектиновые матрицы, полученные путем freeze-drying technique, частично разлагались уже в физиологическом растворе. В эксперименте их биодеградация отмечалась у половины животных с образованием в 25 % невыраженных спаек. При дальнейшем изучении отмечено хорошее прикрепление МСК к их поверхности, в том числе и внутри пор, с сохранением жизнеспособности клеточной культуры.

Высокая степень биодеградации, хорошая биосовместимость, противоспаечная способность разработанных на основе альгинатного геля и пористых пектиновых матриксов материалов свидетельствует о возможности их применения в качестве носителей для клеточных трансплантаций при разработке новых методов лечения перитонеальных спаек.

**Ключевые слова:** брюшинные спайки, альгинаты, пектины, биодеградация, мезенхимальные стволовые клетки

**Для цитирования:** Использование биодеградируемых материалов на основе альгината и пектинов в профилактике спайкообразования / А. В. Жура [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 46–55. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-46-55

**A. V. Zhura[1], V. I. Kulikouskaya[2], K. S. Hileuskaya[2], A. N. Kraskouski[2], S. I. Tretyak[1], V. E. Agabekov[2]**

*[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*
*[2]Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

## APPLICATION OF BIODERADABLE MATERIALS BASED ON ALGINATE AND PECTIN TO PREVENT THE FORMATION OF PERITONEAL ADHESIONS

**Abstract.** Treatment of peritoneal adhesions are still of great importance today. One of the prophylactic measures is biodegradable gels and membranes.

The objective of the investigation was to develop and to experimentally assess new materials based on pectin and alginate.

Alginate hydrogel was prepared with 4.0, 7.0 and 10.0 weight per cent. The pectin sols were synthesized by the "green chemistry" method. To make films and porous membranes the solution casting method and the freeze-drying technique were used accordingly. The materials were studied *in vitro* and *in vivo*. Their physical properties, biocompatibility, biodegradability, adhesion, the prevention effect, the possibility of using as a matrix for mesenchymal stem cell transplantation were assessed.

Alginate hydrogel of 7.0 weight per cent didn't cause postoperative complications and led to low adhesions incidence – in 10 % of cases (in the comparison group – 85.7 %). Pectin films obtained by the solution casting method became deformed already in the physiological solution. Biodegradation of the films was absent in the experiment, abscesses and infiltrates in the abdominal cavity were noted. Mesenchymal stem cells didn't attach to such films. Porous pectin matrices synthetized by the freeze-drying technique became partially decomposed already in the physiological solution. In the experiment, these

membranes were biodegraded in half animals with the formation of mild adhesions only in 25 %. Mesenchymal stem cells showed a good attachment to their surface.

The developed materials based on alginate gel and porous pectin membranes showed a high biodegradation, good biocompatibility, adhesion the prevention effect and the possibility of using as a matrix for stem cells transplantation.

**Keywords:** peritoneal adhesions, alginate, pectin, biodegradation, mesenchymal stem cells

**For citation:** Zhura A. V., Kulikouskaya V. I., Hileuskaya K. S., Kraskouski A. N., Tretyak S. I., Agabekov V. E. Application of bioderadable materials based on alginate and pectin to prevent the formation of peritoneal adhesions. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 46–55 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-46-55

**Введение.** Брюшинные спайки – это заболевание, в основе которого лежит образование сращений органов брюшной полости между собой и брюшной стенкой вследствие повреждения мезотелия висцеральной брюшины при ее травме или воспалительном процессе. Самой частой причиной спайкообразования является операционная травма, при этом ожидаемая частота образования спаек может достигать 40–60 % после лапаротомии и около 15 % после лапароскопических операций [1]. Чаще всего внутрибрюшные сращения не имеют клинических проявлений, однако в ряде случаев возникают тяжелые осложнения и симптоматика, ухудшающие качество жизни пациентов. К таким осложнениям относится в первую очередь острая спаечная кишечная непроходимость, которая в настоящее время является самой частой причиной механической кишечной непроходимости неопухолевого генеза [2]. У некоторых пациентов отмечается симптоматика, связанная со спайкообразованием, в частности хронический абдоминальный болевой синдром и нарушение функции органов брюшной полости, вовлеченных в спаечный процесс. Одной из главных причин бесплодия у женщин являются спайки органов малого таза [3]. В настоящее время проблема лечения и профилактики спаечной болезни не теряет своей актуальности вследствие неудовлетворительных результатов применения существующих методик [4].

Одним из применяемых в настоящее время способов профилактики образования спаек в брюшной полости является использование противоспаечных мембран и гелей. Суть терапевтического эффекта заключается в физическом разграничении поверхностей органов на время, достаточное для мезотелизации дефектов брюшины [5]. По современным представлениям, антиадгезивный препарат должен отвечать следующим критериям: значительно уменьшать или полностью предотвращать спайкообразование, не тормозить процессы заживления, обладать технической легкостью применения и доступностью. Необходимыми свойствами противоспаечных агентов являются биосовместимость – способность встраиваться в организм, не вызывая побочных проявлений с минимальной индукцией тканевого или клеточного ответа, и биодеградируемость – способность резорбцироваться из зоны введения [5]. Поэтому актуальной задачей является разработка новых материалов, обладающих перечисленными свойствами, и оценка эффективности их применения. Одним из способов решения этой задачи может стать использование материалов на основе природных полисахаридов.

Цель исследования – разработать и экспериментально оценить возможности применения биодеградируемых материалов на основе альгината и пектинов в профилактике спайкообразования в брюшной полости.

**Материалы и методы исследования.** *Изготовление альгинатного гидрогеля.* Для приготовления гидрогеля навеску соли альгината натрия смешивали с культуральной средой DMEM (полная питательная среда Дульбекко в модификации Игла) и оставляли на водяной бане при 37 °С на 24 ч для набухания. Культуральную среду применяли с целью улучшения выживаемости клеточной культуры, а содержащиеся в ней ионы кальция и магния выполняли роль сшивающего агента для формирования гелевой структуры. В дальнейшем проводили щадящую стерилизацию полученного гидрогеля автоклавированием при 112 °С в течение 30 мин при 0,5 атм.

Изготавливали гели с 4,0; 7,0 и 10,0 мас. % содержанием альгината натрия с целью получения необходимой пластичности и текучести полученной субстанции для удобства ее введения в брюшную полость, в том числе инъекционно, и одновременно для предотвращения преждевременного стекания геля с места аппликации.

*Изготовление пленок и пористых матриц на основе пектинов.* Пленки получали методом полива (solution casting method). В качестве антимикробного компонента использовали золи пек-

тин-Ag, предварительно синтезированные методом «зеленой химии» [7]. Пектины имели разную степень этерификации и амидирования: ВМ-пектин (высокометилированный пектин) – степень этерификации (СЭ) 71 %, средневязкостная молекулярная масса (Mv) ~141 000; НМ-пектин (низкометилированный пектин) – СЭ 35–42 %, Mv ~89 000; А-пектин (амидированный пектин) – СЭ 32 %, степень амидирования (СА) 18 %, Mv ~120 000. Для придания механической прочности пленкам использовали поливиниловый спирт (ПВС) с различной молекулярной массой (30 000 и 145 000). В смесь также вводили пластификатор глицерин. В зависимости от типа пектина и массового соотношения пектина, пластификатора и армирующей добавки изготавливали 6 видов пленок: 1) ВМ-пектин/ПВС-30000; 2) ВМ-пектин/ПВС-145000; 3) НМ-пектин/ПВС-30000; 4) НМ-пектин/ПВС-145000; 5) А-пектин/ПВС-30000; 6) А-пектин/ПВС-145000.

Пектиновые матрицы получали методом криоструктурирования (freeze-drying technique) растворов пектинов. Для этого 3,0 мас. % растворы пектинов замораживали при –20 °С (24 ч) и лиофильно высушивали (7 ч). Для улучшения стабильности в физиологических жидкостях осуществляли дополнительную сшивку ионами $Ca^{2+}$ ($CaCl_2$) в водно-спиртовых растворах. Стерилизацию геля, пленок и пектиновых матриц проводили автоклавированием. Структуру полученных материалов изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии: ускоряющее напряжение 30 кВ, режим высокого вакуума, напыление – платина, разрешение 200 мкм (JEOL, JCM-6000Plus, Япония).

*Изучение свойств полученных материалов.* На первом этапе *in vitro* изучали физические свойства полученных материалов: консистенцию, вязкость, удобство применения, стойкость в физиологическом растворе и в питательной среде DMEM.

Затем в эксперименте на лабораторных крысах *in vivo* оценивали биосовместимость, биодеградируемость и противоспаечное действие полученных материалов. Для изучения биологических свойств применяли разработанную ранее экспериментальную модель перитонеальных спаек [8]. Под общей анестезией лабораторным крысам выполняли лапаротомию и формировали дефект париетальной брюшины боковой стенки живота диаметром 2 см. На область дефекта выполняли аппликацию альгинатного гидрогеля ($n$ = 20) или пектиновых материалов ($n$ = 33). Животных выводили из эксперимента на 7-е–33-и сутки. Оценивали эффективность материалов в предотвращении спаек, степень биодеградации, наличие осложнений: кровотечение, инфицирование, образование абсцессов и инфильтратов. Для оценки полученных данных была сформирована группа сравнения из 14 животных, которым после формирования дефекта гель и пленку не наносили.

На третьем этапе эксперимента *in vitro* изучали возможность использования полученных материалов в качестве матрикса для клеточной трансплантации. Для исследования их стойкости в культуральной среде, а также адгезии и жизнеспособности клеток использовали аллогенные мезенхимальные стволовые клетки (МСК), полученные из жировой ткани [9] путем ее забора из подкожной жировой клетчатки крыс под местной анестезией. Культивирование проводили до 3–4-го пассажа. Фенотипирование клеток и определение их принадлежности к МСК выполняли при лазерной проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к CD90 и CD105. Полученную клеточную культуру смешивали с альгинатным гидрогелем или наносили на поверхность исследуемых пектиновых пленок. В дальнейшем количество клеток подсчитывали в камере Горяева и оценивали их жизнеспособность путем окраски 0,4 %-ным раствором трипанового синего через 3, 5, 24 и 48 ч.

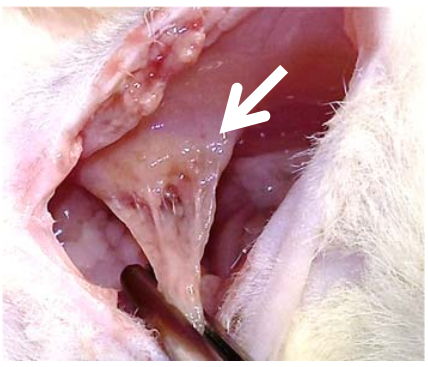


Рис. 1. Сращения большого сальника с брюшной стенкой (стрелка)

Fig. 1. Adhesions between the omentum and abdominal wall (arrow)

**Результаты исследования.** В группе сравнения без нанесения геля или пленки у 12 (85,7 %) из 14 животных образовались спайки сальника или тонкой кишки со сформированным дефектом брюшной стенки (рис. 1).

При изучении микропрепаратов зоны моделирования спаечного процесса у животных этой группы выявлено выражен-

ное продуктивное воспаление с образованием большого количества капилляров, фибробластов, лимфоцитов, макрофагов и одиночных гигантских многоядерных клеток. Поверхностный слой клеточного пролиферата был неоднородный, без признаков клеточной ориентации и формирования слоев (рис. 2).

*Свойства альгинатного гидрогеля.* При изучении свойств 4,0 мас. % альгинатного гидрогеля установлено, что он обладает высокой текучестью. При нанесении его на плоскую поверхность стеклянной чашки Петри толщина образовавшегося слоя геля составляла не более 0,5–1,0 мм. При последующем изучении в эксперименте на 6 крысах показано, что при такой концентрации геля противоспаечного эффекта не наблюдается, так как у 4 (66,7 %) из 6 крыс произошло спайкообразование. Не исключено, что отсутствие противоспаечного действия, возможно, связано с высокой текучестью 4,0 мас. % геля, приводящей к его преждевременному стеканию с места аппликации. В то же время изменение концентрации альгината до 10,0 мас. % приводит к увеличению плотности геля, что затрудняет его введение через шприц, поэтому в дальнейшем гель в указанной концентрации не применяли.

Вязкость 7,0 мас. % альгинатного гидрогеля была наиболее пригодной для его удобного введения, в том числе инъекционного. На плоской поверхности чашки Петри слой геля составлял около 2,0–3,0 мм при комнатной температуре. При изучении в эксперименте установлено, что нанесение 7,0 мас. % альгинатного гидрогеля на дефект париетальной брюшины предупреждало образование спаек в этой зоне. Только у 2 (10 %) из 20 крыс при выведении геля были отмечены сращения сальника и брюшины на 8-е сутки. У остальных животных визуально спаек не наблюдалось и происходило полное заживление дефекта (рис. 3). Уменьшение количества спаек при сопоставлении с группой сравнения (спайки у 12 из 14 животных) было достоверно ($p < 0,01$, Fisher). У всех выводимых из эксперимента животных послеоперационных осложнений со стороны брюшной полости и раны не отмечено, визуальных следов альгинатного геля не выявлено.

При гистологическом исследовании через 8 сут после начала эксперимента отмечено умеренное продуктивное воспаление в зоне дефекта брюшины: кровеносные сосуды типа капилляров, фибробласты, лимфоциты, макрофаги, одиночные гигантские многоядерные клетки (рис. 4). Между клетками определялись аморфные массы геля. Признаком хорошего заживления дефекта было образование поверхностного слоя с горизонтальной ориентацией клеток и мезетелиоподобной выстилкой.

При изучении влияния альгинатного гидрогеля на культуру МСК установлено, что последние сохраняли свою жизнеспособность достаточно долгое время. В течение 5, 24 и 48 ч культивирования в 7,0 %-ном геле жизнеспособность МСК составила 97,8; 95,5 и 79,0 % соответственно.

*Пленки и пористые матрицы на основе пектинов.* Полученные методом полива пленки пектин-Ag/ПВС имели гладкую поверхность и являлись механически прочными и стойкими

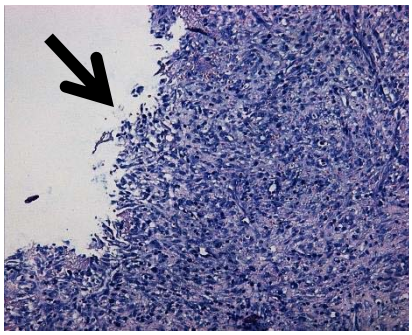


Рис. 2. Клеточный пролиферат в зоне моделирования спаек без признаков организации поверхностного слоя (стрелка). Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото, ×200

Fig. 2. Cells aggregate in the adhesions modeling area without cells organization (arrow). Hematoxylin-eosin, ×200



Рис. 3. Зажывший дефект париетальной брюшины

Fig. 3. Healed defect of parietal peritoneum

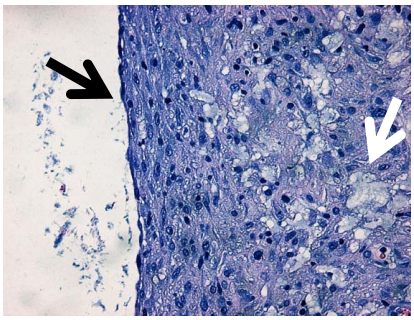


Рис. 4. Зажывший дефект париетальной брюшины: аморфные массы геля (белая стрелка), поверхностная горизонтальная клеточная ориентация (черная стрелка). Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото, ×200

Fig. 4. Healed defect of parietal peritoneum: gel masses (white arrow), superficial horizontal cells orientation (black arrow). Hematoxylin-eosin. ×200

во внешней среде. Однако при их погружении в физиологический раствор или питательную среду происходило немедленное изменение формы всех пленок в виде скручивания. При поднятии этих образцов пинцетом наблюдалась их деформация различной степени выраженности. Самостоятельно форма пленок не восстанавливалась, поэтому их расправляли с помощью двух пинцетов. Толщина пленок не влияла на частоту и степень скручивания, однако более толстые пленки было легче расправить.

При изучении биологических свойств пленок в эксперименте ($n$ = 21) установлено, что в течение 8 сут их деградации не было ни в одном случае (рис. 5). При этом у 15 (71,4 %) животных определялся спаечный процесс между брюшной стенкой, пленкой и сальником. Кроме того, в 4 случаях отмечались осложнения в виде абсцессов и инфильтратов (рис. 5).

Оценка с помощью микроскопии адгезии и жизнеспособности МСК на пленках с добавленной армирующей добавкой показала, что клетки к поверхности данных пленок не прикрепились.

Неудовлетворительные результаты применения пектиновых пленок, полученных с добавлением поливинилового спирта, привели к необходимости изготовления материалов с менее прочной структурой, которая позволила бы быструю биодеградацию. Поэтому в дальнейшей работе армирующую добавку не применяли, изготовление проводили путем криоструктурирования и лиофильной сушки. Были изготовлены три типа пористых матриц на основе пектинов разной степени амидирования и этерификации. Полученные материалы имели пористую структуру, а размер их пор составлял от 70,0 ± 21,0 мкм для НМ-пектина и А-пектина до 123,0 ± 21,0 мкм для ВМ-пектина (рис. 6).

Полученные пористые матрицы частично деградировали уже в физиологическом растворе. При этом их форма сохранялась без скручивания или сворачивания, что делало удобным их практическое применение. При погружении в среду DMEM все образцы также сохранили свою форму, однако пленки на основе ВМ-пектина имели крайне низкую механическую прочность и повреждались при малейшем воздействии. Это, по-видимому, связано с недостаточным количеством способных к ионизации карбоксильных групп в макромолекуле высокометилированного

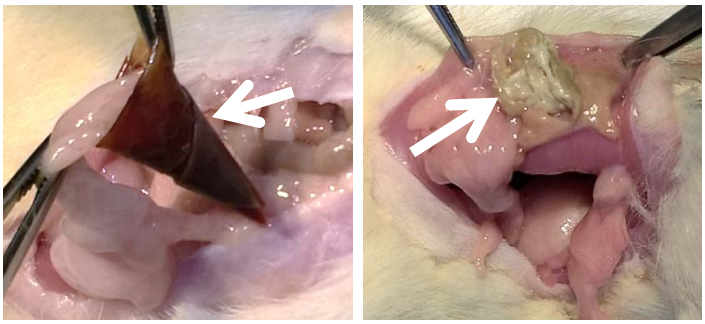


Рис. 5. Результаты исследования биологических свойств пектиновых пленок с армирующей добавкой: слева – скрученная пленка без признаков деградации (стрелка), справа – абсцесс брюшной стенки (стрелка)

Fig. 5. Results of use of pectin based films with armoring addition: on the left – twisted film without degradation (arrow), on the right – abscess in the peritoneal cavity (arrow)

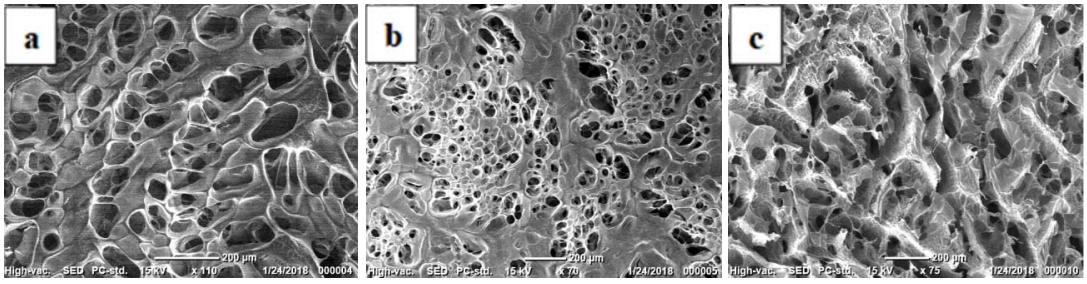



Рис. 6. Структура пектиновых матриц: *a* – ВМ-пектин, *b* – НМ-пектин, *c* – А-пектин. Сканирующая электронная микроскопия, ×70–110

Fig. 6. Structure of porous pectin membranes: *a* – HM pectin, *b* – LM pectin, *c* – A pectin. SEM images, ×70–110

пектина (<30 %) и, следовательно, с его низкой способностью желировать в присутствии ионов кальция. В эксперименте у 6 (50,0 %) из 12 животных следов пористой матрицы в брюшной полости при выведении из опыта не выявлено. Остальные образцы визуализировались в виде наложений на брюшной стенке (рис. 7). При этом в 3 (25 %) случаях отмечались невыраженные спайки в области дефекта брюшной стенки.

При гистологическом исследовании дефекта брюшной стенки, на который проводилась аппликация пектиновых пористых матриц, наблюдалась их биодеградация в виде распада и фрагментации образцов, при этом выявлено минимальное продуктивное воспаление со стороны мышц брюшной стенки. Так, между ячейками пектинатной пористой матрицы определялись клеточные пролифераты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, и только единичные гигантские многоядерные клетки инородных тел (рис. 8). Патологические воспалительные гранулемы выявлены не были. Это свидетельствует о хорошей биосовместимости пектиновых матриц.

При оценке взаимодействия клеточной культуры с пористыми образцами установлено, что МСК прикреплялись к их поверхности, в том числе и внутри пор (рис. 9). Жизнеспособность снятых через 3 ч МСК составила 97,0–98,0 %, через 5 ч – 85,0–90,0 %. Через 24 ч произошел распад пленок в питательной среде, поэтому в дальнейшем жизнеспособность МСК на них не определяли. Таким образом, для относительно длительного культивирования клеток полученные пористые материалы на основе пектинов мало пригодны вследствие их высокой способности к биодеградации. Целесообразным представляется использование их как механического объемного матрикса для трансплантации и доставки клеточной культуры на обширные плоскостные раневые поверхности.

**Обсуждение.** Одна из особенностей данного исследования – область непосредственной имплантации образца и клеточного материала. Брюшная полость, с одной стороны, обладает высокой абсорбирующей способностью, с другой – любое инородное тело вызывает реактивное воспаление брюшины, образование экссудата, фибрина и потенциальное спайкообразование, что идет вразрез с поставленной задачей. Поэтому особенно важным представляется разработка носителя с быстрой деградацией в брюшной полости. Резорбция матрикса в течение 7–10 сут позволит предотвратить развитие воспалительного процесса, связанного с введением инородного тела, и в то же время обеспечить разделение поврежденных поверхностей и аппликацию клеточного трансплантата на срок, необходимый для заживления дефекта. В текущей периодической литературе нами не обнаружены публикации по применению альгинатных и пектиновых матриц в качестве противоспаечных агентов.

В последнее время в связи с развитием и внедрением в клиническую практику принципов регенеративной медицины и клеточной терапии новым подходом в лечении и профилактике спаек брюшины может быть применение МСК. Положи-

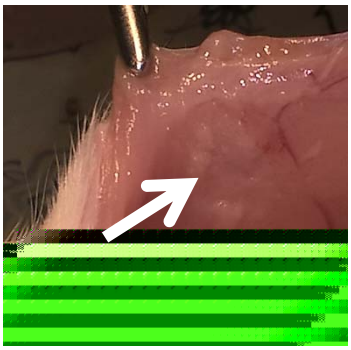


Рис. 7. Пектиновая матрица в виде наложений на брюшной стенке (стрелка)

Fig. 7. Degraded pectin membrane (arrow)



Рис. 8. Клеточные пролифераты между ячейками образца на основе криоструктурированного раствора пектина, единичная гигантская многоядерная клетка инородных тел (стрелка). Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото, ×400

Fig. 8. Cells aggregates between the pores of pectin membrane, a single big multinuclear cell of foreign bodies (arrow). Hematoxylin-eosin, ×400

Рис. 9. Мезенхимальные стволовые клетки, прикрепленные к поверхности пектиновой пористой матрицы. Сканирующая электронная микроскопия, ×1700

Fig. 9. Mesenchymal stem cells attached to the porous pectin membrane. SEM, ×1700

## References

1. Liakakos T., Thomakos N., Fine P. M., Dervenis C., Young R. L. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Digestive Surgery*, 2001, vol. 18, no. 4, pp. 260–273. https://doi.org/10.1159/000050149

2. Barbul A. In brief [Abdominal adhesions]. *Current Problems in Surgery*, 2015, vol. 52, no. 7, pp. 266–269. https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2015.05.003

3. Brüggmann D., Tchartchian G., Wallwiener M., Münstedt K., Tinneberg H. R., Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Deutsches Ärzteblatt International,* 2010, vol. 107, no. 44, pp. 769–775. https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0769

4. Andreev A. A., Ostroushko A. P., Sotnikova E. S., Kir'yanova D. V., Britikov V. N. Peritoneal adhesion disease. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii = Journal of Experimental and Clinical Surgery*, 2017, vol. 10, no. 4, pp. 320–326 (in Russian).

5. Kondratovich L. M. Understanding of the peritoneal adhesions formation. Intraoperative prophylaxis with antiadhesion barriers (review of literature). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Journal of New Medical Technologies*, 2014, vol. 21, no. 3, pp. 169–173 (in Russian).

6. Broek R. P., Stommel M. W. J., Strik C., van Laarhoven C. J. H. M., Keus F., van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9911, pp. 48–59. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61687-6

7. Al-Muhanna M. K. A., Hileuskaya K. S., Kulikouskaya V. I., Kraskouski A. N., Agabekov V. E. Preparation of stable sols of silver nanoparticles in aqueous pectin solutions and properties of the sols. *Colloidal Journal*, 2015, vol. 77, no. 6, pp. 677–684. https://doi.org/10.1134/s1061933x15060022

8. Zhura A. V., Tret'yak S. I., Khryshchanovich V. Ya., Makarevich Zh. A. Experimental model of peritoneal adhesions. *Novosti khirurgii* [News of surgery], 2017, no. 4, pp. 333–339 (in Russian).

9. Baranov E. V., Tret'yak S. I., Vasilevich I. B., Lobanok E. S., Volotovskii I. D. Clinical possibilities of autogenic multipotent mesenchymal stromal cells from adipose tissue in treatment of patients with ulcers of low extremities. *Geny i kletki* [Genes and cells], 2008, vol. 8, no. 2, pp. 79–84 (in Russian).

10. Kassem M., Kristiansen M., Abdallah B. M. Mesenchymal stem cells: cell biology and potential use in therapy. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology,* 2004, vol. 95, no. 5, pp. 209–2014. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2004.pto950502.x

11. Herrick S. E., Mutsaers S. E. Mesothelial progenitor cells and their potential in tissue engineering. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2004, vol. 36, no. 4, pp. 621–642. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.11.002

12. Lucas P. A. Stem cells for mesothelial repair: an understudied modality. *International Journal of Artificial Organs*, 2007, vol. 30, no. 6, pp. 550–556. https://doi.org/10.1177/039139880703000613

13. Lucas P. A., Warejcka D. J., Zhang L.-M., Newman W. H., Young H. E. Effect of rat mesenchymal stem cells on development of abdominal adhesions after surgery. *Journal of Surgical Research*, 1996, vol. 62, no. 2, pp. 229–232. https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0200

14. *Cell technologies for regenerative medicine: a collection of materials of the 2nd All-Russian School-Conference for Young Scientists, October 17–21, 2011 on the basis of the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences.* Sankt-Peterburg, Publishing house of the Polytechnic University, 2011. 332 p. (in Russian).

15. Chen C.-Y., Ke C.-J., Yen K.-C., Hsieh H.-C., Sun J.-Sh., Lin F.-H. 3D porous calcium-alginate scaffolds cell culture system improved human osteoblast cell clusters for cell therapy. *Theranostics*, 2015, vol. 5, no. 6, pp. 643–655. https://doi.org/10.7150/thno.11372

16. Han J., Zhou Z., Yin R., Yang D., Nie J. Alginate-chitosan/hydroxyapatite polyelectrolyte complex porous scaffolds: preparation and characterization. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2010, vol. 46, no. 2, pp. 199–205. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2009.11.004

17. Shapiro L., Cohen S. Novel alginate sponges for cell culture and transplantation. *Biomaterials*, 1997, vol. 18, no. 8, pp. 583–590. https://doi.org/10.1016/s0142-9612(96)00181-0

18. Zeng Q., Yu. Z., You J., Zhang Q. Efficacy and safety of seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic rewiew and meta-analysis. *World Journal of Surgery*, 2007, vol. 31, no. 11, pp. 2125–2131. https://doi.org/10.1007/s00268-007-9242-9

19. Neves S. C., Gomes D. B., Sousa A., Bidarra S. J., Petrini P., Moroni L., Barrias C. C., Granja P. L. Biofunctionalized pectin hydrogels as 3D cellular microenvironments. *Journal of Materials Chemistry B*, 2015, vol. 3, no. 10, pp. 2096–2108. https://doi.org/10.1039/c4tb00885e

20. Kulikouskaya V. I., Pinchuk S. V., Hileuskaya K. S., Kraskouski A. N., Vasilevich I. B., Matievski K. A., Agabekov V. E., Volotovski I. D. Layer by layer buildup of polysaccharide-containing films: physi-co-chemical properties and mesenchymal stem cells adhesion. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 2018, vol. 106, no. 8, pp. 2093–2104. https://doi.org/10.1002/jbm.a.36408

21. Gilevskaya K. S., Kraskovskii A. N., Ladut'ko E. I., Novik G. I., Agabekov V. E. Preparation and properties of kanamycin-containing hydrogels based on pectin-Ag. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 432–438 (in Russian).

## Информация об авторах

*Жура Александр Владимирович* – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: av_zhura@mail.ru

*Куликовская Виктория Игоревна* – канд. хим. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kulikouskaya@gmail.com

*Гилевская Ксения Сергеевна* – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, г. Минск, Республика Беларусь).

*Красковский Александр Николаевич* – мл. науч. сотр. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, г. Минск, Республика Беларусь).

*Третьяк Станислав Иванович* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: surg2@bsmu.by

*Агабеков Владимир Енокович* – академик, д-р хим. наук, профессор, директор. Институт химии новых материалов НАН Беларуси (ул. Ф. Скорины, 36, 220141, г. Минск, Республика Беларусь).

## Information about the authors

*Alexandr V. Zhura* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: av_zhura@mail.ru

*Viktoryia I. Kulikouskaya* – Ph. D. (Chem.), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kulikouskaya@gmail.com

*Kseniya S. Hileuskaya* – Ph. D. (Chem.), Senior researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus).

*Aliaksandr N. Kraskouski* – Junior researcher. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus).

*Stanislaw I. Tretyak* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: surg2@bsmu.by

*Vladimir E. Agabekov* – Academician, D. Sc. (Chem.), Professor, Director. Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus (36, F. Skoryna Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus).

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 615.322:615.451.232+616.36-002.1+577.15
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-56-64

Поступила в редакцию 26.06.2018
Received 26.06.2018

**И. П. Сутько, А. Г. Шляхтун, О. В. Титко, Н. В. Янкевич, П. Г. Телегин, А. В. Колодко, И. В. Зверинский**

*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь*

# ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ САМОЭМУЛЬГИРУЮЩЕЙСЯ КОМПОЗИЦИИ С БЕРБЕРИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ АЦЕТАМИНОФЕНОМ

**Аннотация.** На модели токсического поражения печени крыс ацетаминофеном изучено гепатопротекторное действие самоэмульгирующейся композиции с берберином и проведен анализ ее гепатозащитных свойств в сравнении с берберином в свободном виде. Показано, что курсовое введение самоэмульгирующейся композиции с берберином до интоксикации крыс ацетаминофеном в большей степени препятствует развитию цитолиза гепатоцитов, а также способствует усилению глутатионового звена антиоксидантной системы, повышая содержание общих и свободных сульфгидрильных групп по сравнению с введением животным берберина в свободном виде.

**Ключевые слова:** берберин, самоэмульгирующаяся система, микроэмульсии, ацетаминофен, гепатотоксичность

**Для цитирования:** Гепатопротекторная эффективность самоэмульгирующейся композиции с берберином при экспериментальном токсическом поражении печени ацетаминофеном / И. П. Сутько [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 56–64. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-56-64

**I. P. Sutsko, A. G. Shlyahtun, O. V. Titko, N. V. Yankevich, P. G. Telegin, A. V. Kolodko, I. V. Zverinsky**

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus*

## HEPATOPROTECTIVE ACTION OF THE SELF-EMULSIFYING SYSTEM WITH BERBERINE IN EXPERIMENTAL TOXIC LIVER INJURY BY ACETAMINOFEN

**Abstract.** The hepatoprotective effect of the self-emulsifying composition with berberine was studied in the model of toxic liver damage in rats with acetaminophen and its hepatoprotective properties were analyzed in comparison with the use of berberine in free form. The course introduction of self-emulsifying composition with berberine before intoxication of rats with acetaminophen to a greater extent inhibits the development of cytolysis of hepatocytes, and also promotes the enhancement of the glutathione unit of the antioxidant system, increasing the content of total and free sulfhydryl groups, compared with the introduction of free berberine in animals.

**Keywords:** berberine, self-emulsifying system, microemulsions, acetaminophen, hepatotoxicity

**For citation:** Sutsko I. P., Shlyahtun A. G., Titko O. V., Yankevich N. V., Telegin P. G., Kolodko A. V., Zverinsky I. V. Hepatoprotective action of the self-emulsifying system with berberine in experimental toxic liver injury by acetaminofen. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 56–64 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-56-64

**Введение.** Берберин – изохинолиновый алкалоид растений ряда семейств, включая *Berberidaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rutaceae* и *Annonaceae*. В медицинской практике он используется в виде солей, берберина хлорида либо берберина сульфата. Традиционно берберин применялся как антимикробное лекарственное средство для лечения желудочно-кишечных инфекций в странах Азии. В настоящее время установлено его антиоксидантное, противовоспалительное, желчегонное, гиполипидемическое, гипогликемическое, антиаритмическое, антипролиферативное и противоопухолевое действие [1–3]. Показаны его защитные эффекты при поражениях печени различного генеза [4–6].

Берберин привлекает к себе внимание как фармакологический препарат благодаря широкому спектру его биологической активности и низкой токсичности. Однако применение берберина ограничивается его низкой биодоступностью (менее 1 %) при пероральном применении [3, 7], обусловленной плохой растворимостью в воде и, как следствие, низкой степенью всасывания в желудочно-кишечном тракте (20–50 %) [7, 8].

Т а б л и ц а 2. **Полуколичественная оценка морфологических изменений при токсическом поражении печени (АРАР, 2 г/кг, в/ж, однократно) на фоне введения берберина (0,2 ммоль/кг) в крахмальной суспензии и в составе СЭС**

T a b l e 2. **Semi-quantitative evaluation of the morphological changes in toxic liver damage (APAP, 2 g/kg, i/g, once) with administration of berberine (0.2 mmol/kg) in the starch suspension and as part of the self-emulsifying system**

| Группа | Дистрофия | Некрозы | Лимфогистиоцитарная инфильтрация |
|---|---|---|---|
| Контроль | – | – | – |
| АРАР | ++ | +++ | +++ |
| Берберин-крахмал + АРАР | + | ++ | ++ |
| Берберин-СЭС + АРАР | + | + | + |

П р и м е ч а н и е. «–» – отсутствие признака; «+», «++», «+++» – слабое, умеренное, сильное проявление соответственно.

Как известно, АРАР в больших дозах приводит к истощению запасов глутатиона, что связано с действием его метаболита – N-ацетил-п-аминобензохинона (NAPQI). Так, основная часть АРАР метаболизируется через глюкуронидирование (55–75 %) или сульфатирование (20–40 %) с образованием водорастворимых конъюгированных метаболитов, выводимых почками. Оставшиеся 5–8 % АРАР подвергаются микросомальному окислению цитохромом Р450 с образованием NAPQI, который в норме связывается с глутатионом и затем экскретируется. При высоких дозах АРАР на фоне отсутствия глутатиона NAPQI ковалентно связывается с альтернативными мишенями, в особенности с белками, с образованием комплексов, вызывающих некроз. Таким образом, одними из факторов, влияющих на гепатотоксичность АРАР, является доза препарата и тканевые запасы глутатиона [9–11]. Учитывая это, исследовали содержание свободных SH-групп, представленных в основном GSH, в ткани печени крыс.

Результаты проведенного исследования показали, что интоксикация АРАР приводила к снижению содержания свободных SH-групп в ткани печени на 78 %, а при предварительном введении берберина в 1 %-ной суспензии крахмала – к снижению их содержания на 60 % относительно контрольных значений. При применении берберина в составе СЭС уровень свободных SH-групп снижался на 47 %, при этом в 2,4 раза превышая таковой у животных без лечения (рис. 2).

Одновременно со снижением содержания свободных сульфгидрильных групп регистрировали снижение активности ферментов антиоксидантной системы, с работой которых тесно связано функционирование GSH: активности ГР, ТРР, ГST на 44, 34 и 28 % соответственно относительно

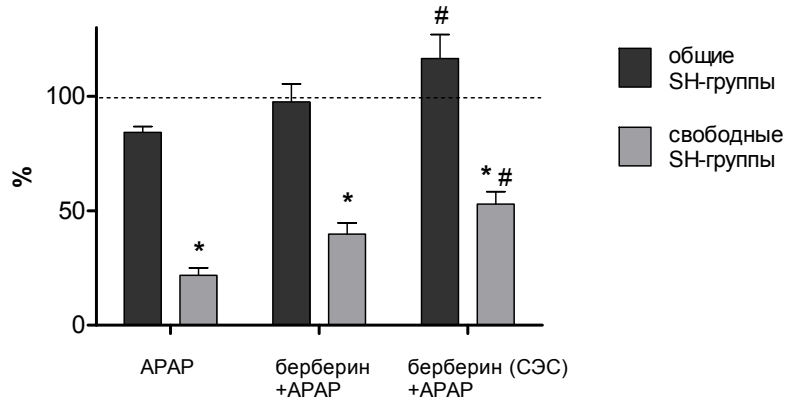



Рис. 2. Содержание общих и свободных SH-групп в печени крыс при интоксикации АРАР (2 г/кг, в/ж, однократно) на фоне введения берберина (0,2 ммоль/кг) в крахмальной суспензии и в составе СЭС. Достоверность различий ($p < 0{,}05$): * – относительно контроля; # – относительно группы «АРАР»

Fig. 2. The contents of total and free SH-groups in the rat liver with the intoxication of ARAP (2 g/kg, i/g, once) with administration of berberine (0.2 mmol/kg) in the starch suspension and as part of the self-emulsifying system. * – $p < 0.05$ relative to control; # – $p < 0.05$ relative to the group “APAP”

контроля. Установлено, что профилактическое введение берберина предотвращало снижение активности данных ферментов. При этом берберин в составе СЭС предупреждал снижение активности ТРР, обеспечивающей регенерацию восстановленной формы тиоредоксина, играющего основную роль в восстановлении белковых дисульфидов, на 59 %, и ее значение на 19 % превышало уровень активности ТРР при введении берберина в крахмальной суспензии. Активность ГПО в печени крыс через 24 ч после однократного введения АРАР (2 г/кг, в/ж) не изменялась (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. **Активность ферментов антиоксидантной системы и некоторых НАДФ-генерирующих ферментов печени крыс при токсическом поражении печени (АРАР, 2 г/кг, в/ж, однократно) на фоне введения берберина (0,2 ммоль/кг) в крахмальной суспензии и в составе СЭС**

T a b l e 3. **Activity of enzymes of the antioxidant system and some NADP-generating liver enzymes of rats with toxic liver damage (APAP, 2 g/kg, i/g, once) with administration of berberine (0.2 mmol/kg) in the starch suspension and as part of the self-emulsifying system**

| Показатель | Группа | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Контроль | АРАР | Берберин + АРАР | Берберин-СЭС + АРАР |
| ГР, нмоль НАДФН/мин/мг белка | 49,68 ± 2,04 | 27,75 ± 0,94* | 32,09 ± 2,01 | 31,71 ± 1,01 |
| ТРР, нмоль ДТНБ/мин/мг белка | 46,59 ± 2,32 | 30,76 ± 2,61* | 41,17 ± 3,11 | 48,99 ± 6,12# |
| ГПО, мкмоль GSH/мин/мг белка | 227,86 ± 42,56 | 223,57 ± 28,46 | 232,85 ± 38,91 | 266,29 ± 25,86 |
| GST, мкмоль ХДНБ/мин/ мг белка | 289,9 ± 15,3 | 208,7 ± 6,3* | 233,4 ± 16,6 | 238,8 ± 23,9 |
| Г6ФДГ, нмоль НАДФН/мин/мг белка | 4,86 ± 0,78 | 3,59 ± 1,00 | 7,19 ± 0,71 | 8,96 ± 1,61# |
| ИЦДГ, нмоль НАДФН/мин/мг белка | 81,50 ± 7,54 | 45,09 ± 10,14* | 46,48 ± 8,93* | 59,80 ± 4,76 |

Ранее было показано, что гепатопротективное действие берберина может быть опосредовано его способностью проявлять ингибирующее действие на цитохром Р450 2Е1 [24], являющийся основной изоформой цитохромов Р450, осуществляющих метаболизм АРАР до токсического NAPQI [25].

Мы полагаем, что нормализующее действие берберина на содержание общих и свободных тиольных групп и активность ферментов антиоксидантной защиты в определенной степени может быть опосредовано и влиянием берберина на активность ферментов, генерирующих НАДФН, который необходим для функционирования глутатионового звена антиоксидантной системы. Известно, что увеличение уровня НАДФН способствует повышению активности ГР, что в свою очередь обеспечивает поддержание нормального уровня GSH без увеличения его синтеза. В ходе эксперимента нами установлено, что АРАР в дозе 2 г/кг снижал активность Г6ФДГ и ИЦДГ на 26 и 45 % соответственно относительно контроля. Только в случае введения экспериментальным животным берберина в составе СЭС активность ИЦДГ статистически не отличалась от контрольных значений, а активность Г6ФДГ повышалась на 84 % в сравнении с контролем. Более выраженное гепатопротекторное действие разработанной самоэмульгирующейся композиции с берберином по сравнению с берберином в свободном виде, вероятно, обусловлено его большей биодоступностью.

**Заключение.** Таким образом, токсическое поражение печени крыс АРАР в дозе 2 г/кг вызывало цитолиз гепатоцитов с выраженными признаками воспаления паренхимы и порто-портальными и порто-центральными некрозами, выявляемыми на гистологической картине печени. Прежде всего на интоксикацию АРАР реагировало неферментативное звено (GSH) антиоксидантной системы глутатиона, что проявлялось в резком снижении содержания свободных SH-групп. Предварительное введение крысам берберина в дозе 0,2 ммоль/кг при поражении печени АРАР оказывало выраженное гепатопротекторное действие. Введение берберина в составе СЭС в большей степени по сравнению с его применением в свободном виде предупреждало развитие цитолиза, а также способствовало усилению глутатионового звена антиоксидантной системы, повышая содержание общих и свободных SH групп.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects / K. Wang [et al.] // Drug Metab. Rev. – 2017. – Vol. 49, N 2. – P. 139–157. https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1306544

2. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update / A. Kumar [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 761. – P. 288–297. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.068

3. Imanshahidi, M. Berberis vulgaris and berberine: An update review / M. Imanshahidi, H. Hosseinzadeh // Phytother. Res. – 2016. – Vol. 30, N 11. – P. 1745–1764. https://doi.org/10.1002/ptr.5693

4. Hepatoprotective effects of berberine on liver fibrosis via activation of AMP-activated protein kinase / J. Li [et al.] // Life Sci. – 2014. – Vol. 98, N 1. – P. 24–30. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.211

5. Влияние берберина на функциональное состояние печени крыс после перевязки общего желчного протока / И. В. Зверинский [и др.] // Биомед. химия. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 90–96.

6. Влияние берберина на восстановление активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков печени крыс после частичной гепатэктомии / И. В. Зверинский [и др.] // Биомед. химия. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 381–383.

7. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability / C.-S. Liu [et al.] // Fitoterapia. – 2016. – Vol. 109. – P. 274–282. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.02.001

8. Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats / Y.-T. Liu [et al.] // Drug Metab. Dispos. – 2010. – Vol. 38, N 10. – P. 1779–1784. https://doi.org/10.1124/dmd.110.033936

9. Вергун, О. М. Острые отравления парацетамолом, диагностика / О. М. Вергун, С. Н. Борисевич, В. С. Камышников // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2015. – № 2 (14). – С. 113–118.

10. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity // C. I. Ghanem [et al.] // Pharmacol. Res. – 2016. – Vol. 109. – P. 119–131. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020

11. Граник, В. Г. Токсикология лекарств / В. Г. Граник. – М. : Вузовская книга, 2009. – 440 с.

12. Ghosh, P. K. Microemulsions: a potential drug delivery system // P. K. Ghosh, R. S. Murthy // Curr. Drug Deliv. – 2006. – Vol. 3, N 2. – P. 167–180. https://doi.org/10.2174/156720106776359168

13. Gursoy, R. N. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs / R. N. Gursoy, S. Benita // Biomed. Pharmacother. – 2004. – Vol. 58, N 3. – P. 173–182. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.02.001

14. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs / K. Cerpnjak [et al.] // Acta Pharm. – 2013. – Vol. 63, N 4. – P. 427–445. https://doi.org/10.2478/acph-2013-0040

15. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82, N 1. – P. 70–71. https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6

16. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // J. Sedlak, R. H. Lindsay // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25. – P. 192–205. https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4

17. Carlberg, I. Glutathione reductase / I. Carlberg, B. Mannervick // Methods Enzymol. – 1985. – Vol. 113. – P. 484–490. https://doi.org/10.1016/S0076-6879(85)13062-4

18. Habig, W. J. Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation / W. J. Habig, M. J. Pabst, W. B. Jacoby // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol. 249, N 22. – P. 7130–7139.

19. Martinez, J. I. A sensitive fluorimetric microassay for the determination of glutathione peroxidase activity. Application to human blood platelets / J. I. Martinez, J.-M. Launay, C. Dreux // Anal. Biochem. – 1979. – Vol. 98, N 1. – P. 154–159. https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90720-6

20. Tamura, T. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties and thioredoxin activity / T. Tamura, T. C. Stadtman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93, N 3. – P. 1006–1011. https://doi.org/10.1073/pnas.93.3.1006

21. Balamir, A. NADP-linked isocitrate dehydrogenase from beef liver: a new method of purification and the effect of metal ion cofactor on its stability // A. Balamir // Biochem. Med. – 1983. – Vol. 29, N 2. – P. 194–206. https://doi.org/10.1016/0006-2944(83)90040-6

22. Glock, G. E. Further studies on the properties and assay of glucose 6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver / G. E. Glock, P. McLean // Biochem. J. – 1953. – Vol. 55, N 3. – P. 400–408. https://doi.org/10.1042/bj0550400

23. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265–275.

24. Berberine protects liver from ethanol-induced oxidative stress and steatosis in mice / P. Zhang [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2014. – Vol. 74. – P. 225–232. https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.005

25. Forrest, J. A. Clinical pharmacokinetics of paracetamol // J. A. Forrest, J. A. Clements, L. F. Prescott // Clin. Pharmacokinet. – 1982. – Vol. 7, N 2. – P. 93–107. https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00001

## References

1. Wang K., Feng X., Chai L., Cao S., Qiu F. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects. *Drug Metabolism Reviews*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 139–157. https://doi.org/10.1080/03602532.2017.1306544

2. Kumar A., Ekavali E., Chopra K., Mukherjee M., Pottabathini R., Dhull D. K. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update. *European Journal of Pharmacology*, 2015, vol. 761, pp. 288–297. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.068

3. Imanshahidi M., Hosseinzadeh H. Berberis vulgaris and berberine: An update review. *Phytotherapy Research*, 2016, vol. 30, no. 11, pp. 1745–1764. https://doi.org/10.1002/ptr.5693

4. Li J., Pan Y., Kan M., Xiao X., Wang Y., Guan F., Zhang X., Chen L. Hepatoprotective effects of berberine on liver fibrosis via activation of AMP-activated protein kinase. *Life Sciences*, 2014, vol. 98, no. 1, pp. 24–30. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.211

5. Zverinsky I. V., Melnichenko N. G., Poplavsky V. A., Sutsko I. P., Telegin P. G., Shlyahtun A. G. The effect of berberine administration to rats on the functional state of liver after common bile duct ligation. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2012, vol. 6, no. 2, pp 159–163 https://doi.org/10.1134/S1990750812020163

6. Zverinskii I. V., Zverinskaya N. G., Sut'ko I. P., Telegin P. G., Shlyakhtun A. G. Effects of berberine on the recovery of rat liver xenobiotic-metabolizing enzymes after partial hepatectomy. *Biomeditsinskaya khimiya = Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2015, vol. 61, no. 3, pp. 381–383 (in Russian).

7. Liu C.-S., Zheng Y.-R., Zhang Y.-F., Long X.-Y. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia*, 2016, vol. 109, pp. 274–282. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.02.001

8. Liu Y.-T., Hao H.-P., Xie H.-G., Lai L., Wang Q., Liu C.-X., Wang G.-J. Extensive intestinal first-pass elimination and predominant hepatic distribution of berberine explain its low plasma levels in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 2010, vol. 38, no. 10, pp. 1779–1784. https://doi.org/10.1124/dmd.110.033936

9. Vergun O., Borisevich S., Kamyschnikov V. Acute paracetamol intoxication, diagnostics. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory diagnostics. Eastern Europe*, 2015, no. 2 (14), pp. 113–118 (in Russian).

10. Ghanem C. I., Pérez M. J., Manautou J. E., Mottino A. D. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacological Research*, 2016, vol. 109, pp. 119–131. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020

11. Granik V. G. *Toxicology of drugs*. Moscow, Vuzovskaya kniga Publ., 2009. 440 p. (in Russian).

12. Ghosh P. K., Murthy R. S. Mic roemulsions: a potential drug delivery system. *Current Drug Delivery*, 2006, vol. 3, no. 2, pp. 167–180. https://doi.org/10.2174/156720106776359168

13. Gursoy R. N., Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2004, vol. 58, no. 3, pp. 173–182. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.02.001

14. Cerpnjak K., Zvonar A., Gašperlin M., Vrečer F. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica*, 2013, vol. 63, no. 4, pp. 427–445. https://doi.org/10.2478/acph-2013-0040

15. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1959, vol. 82, no. 1, pp. 70–71. https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6

16. Sedlak J., Lindsay R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, 1968, vol. 25, pp. 192–205. https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4

17. Carlberg I., Mannervick B. Glutathione reductase. *Methods in Enzymology*, 1985, vol. 113, pp. 484–490. https://doi.org/10.1016/S0076-6879(85)13062-4

18. Habig W. J., Pabst M. J., Jacoby W. B. Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of Biological Chemistry*, 1974, vol. 249, no. 22, pp. 7130–7139.

19. Martinez J. I., Launay J.-M., Dreux C. A sensitive fluorimetric microassay for the determination of glutathione peroxidase activity. Application to human blood platelets. *Analytical Biochemistry*, 1979, vol. 98, no. 1, pp. 154–159. https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90720-6

20. Tamura T., Stadtman T. C. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties and thioredoxin activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, vol. 93, no. 3, pp. 1006–1011. https://doi.org/10.1073/pnas.93.3.1006

21. Balamir A. NADP-linked isocitrate dehydrogenase from beef liver: a new method of purification and the effect of metal ion cofactor on its stability. *Biochemical Medicine*, 1983, vol. 29, no. 2, pp. 194–206. https://doi.org/10.1016/0006-2944(83)90040-6

22. Glock G. E., McLean P. Further studies on the properties and assay of glucose 6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver. *Biochemical Journal*, 1953, vol. 55, no. 3, pp. 400–408. https://doi.org/10.1042/bj0550400

23. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 1951, vol. 193, no. 1, pp. 265–275.

24. Zhang P., Ma D., Wang Y., Zhang M., Qiang X., Liao M., Liu X., Wu H., Zhang Y. Berberine protects liver from ethanol-induced oxidative stress and steatosis in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 2014, vol. 74, pp. 225–232. https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.10.005

25. Forrest J. A., Clements J. A., Prescott L. F. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics*, 1982, vol. 7, no. 2, pp. 93–107. https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00001

## Информация об авторах

*Сутько Ирина Петровна* – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: irina_sutsko@list.ru

## Information about the authors

*Iryna P. Sutsko* – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: irina_sutsko@list.ru

*Шляхтун Алексей Генрихович* – науч. сотрудник, и. о. заведующего отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: a.shlyahtun@gmail.com

*Титко Оксана Викторовна* – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: o.titko@mail.ru

*Янкевич Надежда Викторовна* – науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: aurika@tut.by

*Телегин Павел Геннадьевич* – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: p.telegin@tut.by

*Колодко Анастасия Васильевна* – мл. науч. сотрудник. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: askamatyulkoz@mail.ru

*Зверинский Игорь Владимирович* – канд. биол. наук, заведующий отделом. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси (бульвар Ленинского комсомола, 50, 230030, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: zverinsky@tut.by

*Alexej G. Shlyahtun* – Researcher, Acting Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: a.shlyahtun@gmail.com

*Oksana V. Titko* – Junior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: o.titko@mail.ru

*Nadezhda V. Yankevich* – Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: aurika@tut.by

*Pavel G. Telegin* – Junior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: p.telegin@tut.by

*Anastasia V. Kolodko* – Junior researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: E-mail: askamatyulkoz@mail.ru

*Igor V. Zverinsky* – Ph. D. (Biol.), Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, Lenin Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: zverinsky@tut.by

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.132.2-007.271-036.12-089.193.4
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-65-76

Поступила в редакцию 08.05.2018
Received 08.05.2018

**В. И. Стельмашок**

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь*

# ВНУТРИСТЕНТОВОЕ РЕСТЕНОЗИРОВАНИЕ В СРЕДНЕСРОЧНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ УСПЕШНО ВЫПОЛНЕННОЙ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ АНТЕГРАДНЫМ ДОСТУПОМ

**Аннотация.** Оценены результаты внутристентового рестенозирования в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий антеградным доступом.

В исследование было включено 117 пациентов, которым выполнена реканализация хронических тотальных окклюзий (ХТО) за период с 2009 по 2012 г. Через 6,1 ± 0,9 мес. (этап К1) и 12,7 ± 1,6 мес. (этап К2) все пациенты были приглашены на плановое обследование, включавшее проведение коронарографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии.

В течение первого полугодия после реканализации ХТО коронарных артерий наблюдалось более частое (на 25,6 %) развитие внутристентового рестенозирования в бассейне правой коронарной артерии, а также преобладание (59,1 % от общего количества) фокальных типов внутристентовых поражений. Частота развития рестенозов, в зависимости от типа имплантированного стента с медикаментозным покрытием, варьировалась в широком диапазоне значений (от 0 до 52,4 % в первом полугодии и от 0 до 41,2 % во втором полугодии). Достоверное увеличение частоты рестенозирования наблюдалось в группах пациентов, которым были имплантированы трапидил-элютирующие стенты (52,4 % в первом полугодии, 26,3 % во втором полугодии) и сиролимус-элютирующие стенты (38,9 % в первом полугодии, 41,2 % во втором полугодии).

Полученные данные свидетельствуют о том, что различные типы коронарных стентов с лекарственным покрытием по-разному определяют характер изменений сосудистого просвета в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации ХТО коронарных артерий.

**Ключевые слова:** хронические тотальные окклюзии, коронарные артерии, реканализация, внутристентовые рестенозы

**Для цитирования:** Стельмашок, В. И. Внутристентовое рестенозирование в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий антеградным доступом / В. И. Стельмашок // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 65–76. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-65-76

**V. I. Stelmashok**

*Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus*

## IN-STENT RESTENOSIS IN THE MID-TERM PERIOD AFTER SUCCESSFUL CORONARY ARTERIES CHRONIC TOTAL OCCLUSION RECANALIZATION BY ANTEGRADE APPROACH

**Abstract.** The results on the in-stent restenosis in the mid-term period after successful coronary arteries chronic total occlusion (CTO) recanalization by the antegrade approach are assessed.

The study included 117 patients who underwent coronary artery CTO recanalization for the period from 2009 to 2012. After 6.1 ± 0.9 months (stage K1) and 12.7 ± 1.6 months (stage K2), all patients were examined by coronary angiography, intravascular ultrasound and optical coherence tomography.

During the first half of the year after the CTO recanalization, there was a more frequent in-stent restenosis rate in the right coronary artery (in 25.6 %) as well as a predominance of focal types of restenosis (59.1 % of the total). The incidence of restenosis depending on the DES type varied over a wide range of values (from 0 to 52.4 % in the first half of the year and from 0 to 41.2 % in the second half of the year). A significant increase in the incidence of restenosis was observed after the trapidil eluting stents implantation (52.4 % in the first half of the year, 26.3 % in the second half of the year) and sirolimus eluting stents (38.9 % in the first half, 41.2 % in the second half of the year).

Our data show that different types of DES differently determine the changes in the vascular lumen during the medium term period after the successful CTO recanalization.

**Keywords:** chronic total occlusions, coronary arteries, recanalization, in-stent restenosis

**For citation:** Stelmashok V. I. In-stent restenosis in the mid-term period after successful coronary arteries chronic total occlusion recanalization by antegrade approach. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 65–76 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-65-76

© Стельмашок В. И., 2019

**Введение.** В настоящее время не вызывает сомнения актуальность оказания медицинской помощи пациентам с хроническими тотальными окклюзиями (ХТО) коронарных артерий – часто встречающимся типом поражения коронарного русла у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. Восстановление адекватного антеградного кровотока в зоне ХТО позволяет обеспечить нормальное функционирование миокарда, улучшить качество жизни и прогноз у данной группы пациентов [3, 4].

Вследствие прогресса рентгеноэндоваскулярных технологий, наблюдаемого в течение последних 15–20 лет, удалось повысить непосредственный успех выполняемого вмешательства в зоне ХТО [5, 6], а также минимизировать риск развития возможных осложнений [7, 8]. В то же время не менее важной задачей является обеспечение максимально длительной сохранности полученных положительных результатов в среднесрочном и отдаленном периодах после успешно проведенного рентгеноэндоваскулярного лечения.

Внутристентовое рестенозирование является наиболее частой причиной, приводящей к развитию нарушения проходимости коронарной артерии в среднесрочном периоде после успешно выполненного рентгеноэндоваскулярного вмешательства. Известно, что после выполнения интервенционных вмешательств в зоне ХТО наблюдается более высокая частота развития рестенозов [9], чем после коррекции неокклюзионных поражений коронарных артерий. Тем не менее, несмотря на данный факт, однозначных сведений в литературных источниках [10, 11] как о частоте возникновения рестенозов после реканализации ХТО, так и о факторах, предрасполагающих к их развитию, нет.

Таким образом, отсутствие в мировой литературе определенной и четко обозначенной точки зрения по данному вопросу свидетельствует о нерешенности проблемы, что послужило основанием для проведения исследований в указанном направлении.

Цель исследования – оценить внутристентовое рестенозирование в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий антеградным доступом.

**Методы исследования.** За период с 2009 по 2012 г. в РНПЦ «Кардиология» успешная реканализация ХТО коронарных артерий антеградным доступом была проведена у 158 пациентов. После восстановления кровотока в зоне хронического окклюзионного поражения осуществлялось наблюдение за включенными в исследование лицами, в ходе которого они дважды – через 6,1 ± 0,9 мес. (этап К1) и 12,7 ± 1,6 мес. (этап К2) – приглашались для проведения планового обследования, включавшего выполнение коронарографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и оптической когерентной томографии (ОКТ). В случаях развития клиники острого коронарного синдрома вышеуказанные диагностические манипуляции проводились по экстренным показаниям.

Полученные в ходе ангиографического исследования данные, помимо визуальной оценки, анализировали количественно на рабочей станции Advantage Workstation 4.3 (General Electric, США) при помощи специализированного программного пакета расчета сосудистых параметров (версия 1.2). Рассчитывали диаметр сосудистого просвета (минимальный, средний и максимальный), двумя независимыми способами (расчеты по диаметру и по площади) оценивали степень стенозирования внутри имплантированных стентов.

Верификацию внутристентового рестенозирования выполняли на основании данных ангиографического исследования, а также методов внутрисосудистой визуализации (ВСУЗИ и ОКТ). Ангиографическим критерием рестенозирования являлась степень сужения сосудистого просвета в зоне выполненного стентирования более 50 %, определяемая методом расчета по диаметру [12]. Если значения площади просвета, измеряемые в зоне стентирования в ходе выполнения ВСУЗИ и/или ОКТ, не превышали 4 мм$^2$, данные изменения также трактовали как рестенотические.

В случае выявления внутристентового рестенозирования проводили оценку его рентгенморфологии согласно классификации, предложенной R. Mehran с соавт. [13]:

*Класс I.* Локальный «in-stent» рестеноз (протяженность менее 10 мм), располагающийся в месте артикуляции или перешейка (тип IA), по краям (тип IB) или же в теле стента (тип IC), а также мультифокальный (тип ID).

*Класс II.* Диффузный «in-stent» рестеноз (протяженность более 10 мм), не выходящий за пределы стента.

*Класс III.* Диффузный пролиферативный «in-stent» рестеноз, распространяющийся за пределы стента.

*Класс IV.* Диффузный рестеноз с тотальной окклюзией в зоне стента.

Статистический анализ полученных данных был выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.5). При анализе количественных признаков первоначально выполняли проверку гипотезы о соответствии распределения анализируемых данных нормальному закону методом построения и визуальной оценки графиков на нормальной вероятностной бумаге либо по критериям согласия Колмогорова–Смирнова. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовали двухвыборочный тест Стьюдента. В том случае, если количество сравниваемых групп было более двух, первоначально выполняли тест Крускала–Уоллиса; при отклонении нулевой гипотезы изучаемые группы сопоставляли между собой методом множественных сравнений с использованием непараметрического критерия Данна.

С целью изучения различий между несколькими показателями в динамике внутри одной и той же группы выполняли тест Фридмана. При отклонении нулевой гипотезы проводили дальнейшие множественные сравнения с использованием непараметрического критерия Даннета.

На первом этапе статистической обработки качественных признаков изучаемые данные объединяли в таблицы сопряженности (кросс-табуляции) размером 2×2, после чего рассчитывали двухсторонний вариант точного критерия Фишера. При необходимости выполнения множественных сравнений первоначально определяли критерий $\chi^2$, а затем выполняли множественные сравнения по методу Беньямини–Хохберга [14], нулевая гипотеза отклонялась при $p$ ($q$-значении) $\leq 0{,}05$.

Нормально распределяющиеся количественные показатели представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (M ± σ). Непараметрические количественные величины представлены как медиана – верхняя граница первого квартиля выборки, верхняя граница третьего квартиля выборки (Me (Q1; Q3)). При описании качественных величин приведены их абсолютные значения, а также указаны доли в процентах (*n* (%)).

**Результаты и их обсуждение.** Из 158 успешно прооперированных лиц на этапе К1 контрольные диагностические рентгеноэндоваскулярные исследования были выполнены 117 (74,1 %) пациентам, на этапе К2 – 108 (68,4 %). Основные характеристики групп пациентов (демографические показатели, коморбидный статус, процедурные аспекты ранее выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)), анализируемые на этапах К1 и К2, суммированы в табл. 1.

Таблица 1. **Характеристика включенных в исследование пациентов**

Table 1. **Characteristics included in the checkup of patients**

| Показатель | Этап К1 (*n* = 117) | Этап К2 (*n* = 108) |
|---|---|---|
| Мужской пол, *n* (%) | 99 (84,6) | 92 (85,2) |
| Возраст, лет (M ± σ) | 56,4 ± 8,8 | 56,1 ± 8,4 |
| Сахарный диабет, *n* (%) | 22 (18,8) | 18 (16,7) |
| Артериальная гипертензия, *n* (%) | 103 (88,0) | 95 (88,0) |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, *n* (%) | 84 (71,8) | 80 (74,1) |
| Выполнение контрольных обследований по экстренным показаниям, *n* (%) | 2 (1,7) | 0 (0) |
| Наличие клиники стенокардии на момент обследования, *n* (%) | 38 (32,5) | 35 (32,4) |
| Протяженность стентирования зоны ХТО, мм (M ± σ) | 32,6 ± 10,2 | 32,8 ± 10,3 |
| Количество стентов, имплантированных внахлест в зоне ХТО, шт. (M ± σ) | 1,7 ± 0,6 | 1,7 ± 0,5 |
| Одномоментное стентирование зоны ХТО и неокклюзионных поражений различной локализации, *n* (%) | 72 (61,5) | 65 (60,2) |
| Одномоментное стентирование зоны ХТО и неокклюзионных поражений одного и того же сосуда в виде непрерывной конструкции, *n* (%) | 50 (42,7) | 45 (41,7) |
| Протяженность участка одномоментно выполненного непрерывного стентирования одного и того же сосуда (включающего зону ХТО), мм (M ± σ) | 43,5 ± 18,8 | 42,9 ± 18,8 |

*Окончание табл. 1*

| Показатель | Этап К1 ($n$ = 117) | Этап К2 ($n$ = 108) |
|---|---|---|
| Количество имплантированных внахлест стентов в участке одномоментно выполненного непрерывного стентирования одного и того же сосуда, (включающего зону ХТО), шт. (M ± σ) | 2,4 ± 1,1 | 2,3 ± 1,1 |
| Одномоментное выполненное многососудистое стентирование, $n$ (%) | 37 (31,6) | 33 (30,6) |
| Общее количество одномоментно стентированных сосудов в процессе выполнения многососудистого вмешательства, шт. (M ± σ) | 1,4 ± 0,6 | 1,4 ± 0,6 |
| Общее количество одномоментно имплантированных стентов в процессе выполнения многососудистого вмешательства, шт. (M ± σ) | 3,0 ± 1,5 | 2,9 ± 1,5 |

Из табл. 1 следует, что среди наблюдаемых лиц преобладали пациенты мужского пола; при этом у большинства пациентов наблюдались артериальная гипертензия и инфаркт миокарда в анамнезе. Данные особенности были характерны на протяжении всего периода наблюдения, достоверно не различаясь на этапах К1 и К2 ($p > 0,05$).

Анализ технических аспектов ранее выполненной процедуры реканализации ХТО коронарных артерий свидетельствует о большой протяженности зоны стентирования в зоне реканализированного окклюзионного поражения, в среднем превышающей 30 мм, что потребовало имплантации нескольких коронарных стентов. С учетом того, что более чем у 40 % лиц одновременно выполнялось стентирование зоны ХТО и неокклюзионных поражений в виде единой конструкции, фактически средняя протяженность зоны непрерывного стентирования превышала 40 мм.

Таким образом, большая протяженность зоны стентирования, потребовавшая использования большего, чем обычно, количества коронарных имплантов [15], являлась фактором, предрасполагающим к развитию рестенозирования в среднесрочном периоде после выполненного ЧКВ [16].

Данные контрольных диагностических рентгеноэндоваскулярных исследований, выполненных на этапах К1 и К2, приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. **Результаты диагностических рентгеноэндоваскулярных исследований, выполненных в среднесрочном периоде после реканализации ХТО коронарных артерий**

T a b l e 2. **Diagnostic endovascular results obtained in the med-term period after recanalization of coronary artery chronic total occlusions**

| Показатель | Этап К1 ($n$ = 117) | Этап К2 ($n$ = 108) |
|---|---|---|
| Частота развития рестенозирования в зоне целевого поражения, $n$ (%) | 22 (18,8) | 15 (13,9) |
| Локализация внутристентовых рестенозов в зоне целевого поражения, $n$ (%): | | |
| передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии (ПМЖВ) | 6 (11,3) | 2 (4,2) |
| огибающая ветвь (ОВ) левой коронарной артерии | 5 (23,8) | 3 (15,8) |
| правая коронарная артерия (ПКА) | 11 (25,6) | 10 (24,4) |
| Частота развития рестенозирования после имплантации различных стентов с медикаментозным покрытием в зоне целевого поражения, $n$ (%): | | |
| Taxus® Express 2 (группа 1) | 2 (11,1)$^{*}$ | 1 (6,3) |
| Endeavor® Resolute (группа 2) | 0 (0)$^{\wedge\ddagger}$ | 0 (0)$^{\ddagger}$ |
| Xience V®/Xience Prime® LL (группа 3) | 1 (5,0)$^{\square\#}$ | 2 (11,1) |
| Nobori® (группа 4) | 1 (5,0)$^{\S\lozenge}$ | 0 (0)$^{\lozenge}$ |
| Intrepide$^{TM}$ (группа 5) | 11 (52,4)$^{*\wedge\square\S}$ | 5 (26,3) |
| Prolim® (группа 6) | 7 (38,9)$^{\ddagger\#\lozenge}$ | 7 (41,2)$^{\ddagger\lozenge}$ |
| Внутристентовое рестенозирование в зоне целевого поражения (по классификации Mehran), $n$ (%): | | |
| IB | 4 (18,2) | 2 (13,3) |
| IC | 9 (40,9) | 8 (53,4) |
| II | 6 (27,3) | 2 (13,3) |
| III | 0 (0) | 3 (20,0) |
| IV | 3 (13,6) | 0 (0) |
| Внутристентовый рестеноз в зоне целевого поражения (в зависимости от протяженности), $n$ (%): | 13 (59,1) | 10 (66,7) |
| фокальный | 9 (40,9) | 5 (33,3) |
| диффузный | | |
| Частота развития рестенозирования в зоне нецелевого поражения, $n$ (%) | 7 (9,4) | 2 (3,1) |

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий ($p < 0,05$) между группами: $^{*}$ – 1 и 5, $^{\wedge}$ – 2 и 5, $^{\square}$ – 3 и 5, $^{\S}$ – 4 и 5, $^{\ddagger}$ – 2 и 6, $^{\#}$ – 3 и 6, $^{\lozenge}$ – 4 и 6.

Как видно из табл. 2, развитие рестенозирования в зонах стентирования реканализированных окклюзионных (целевых) поражений отмечалось у 18,8 % пациентов на этапе К1 и у 13,9 % на этапе К2 ($p > 0,05$). В то же время частота развития аналогичных исходов в местах стентирования нецелевых (неокклюзионных) поражений составила 9,4 и 3,1 % соответственно.

Анализ рестенозов, регистрируемых в зонах целевых поражений на этапе К1, показал, что абсолютно все они являлись первичными, т. е. впервые возникшими в местах стентирования. В то же время на этапе К2 только 26,7 % выявленных рестенозов относились к категории первичных, тогда как в подавляющем большинстве случаев (73,3 %) вышеуказанные поражения являлись вторичными, повторно возникшими после успешно выполненного на этапе К1 рентгеноэндоваскулярного лечения первичных рестенотических поражений. Что касается наблюдаемой тенденции к уменьшению числа эпизодов рестенозирования на этапе К2, следует полагать, что она обусловлена как снижением частоты развития первичных поражений в течение второго полугодия, так и отсутствием рецидивов у большого числа пациентов (47,6 %) после успешно выполненной на этапе К1 коррекции внутристентовых рестенозов.

Следует отметить, что локализация рестенотических поражений коронарного русла имела тенденцию к более частому развитию указанного патологического процесса в бассейне ПКА, где данные изменения регистрировались в 25,6 % случаев на этапе К1 и в 24,4 % на этапе К2 ($p > 0,05$). Реже всего развитие внутристентового рестенозирования было отмечено после реканализации ХТО ПМЖВ (в 11,3 % случаев в течение первого полугодия и в 4,2 % к концу второго полугодия, $p > 0,05$).

Что касается рентгеноморфологии рестенозирования (табл. 2), то основными особенностями, наблюдаемыми в среднесрочном периоде, являлись следующие: отсутствие развития поражений типа IA, редкая встречаемость рестенозов типов III и IV, а также преобладание в структуре данных патологических исходов поражений типа IC. Другой особенностью внутристентовых рестенозов в зоне реканализированных ХТО являлось то, что как на этапе К1, так и на этапе К2 доминировал фокальный тип поражений, удельный вес которых в структуре внутристентового рестенозирования составил 59,1 % в первом полугодии и 66,7 % во втором полугодии ($p > 0,05$).

В доступных нам литературных источниках [10, 17] приведена информация о рентгенморфологии внутристентовых рестенозов через 6 мес. после успешно выполненной реканализации ХТО. N. Reinfart с соавт. [17] показали развитие данных негативных исходов в 17,4 % случаев после имплантации стентов, выделяющих сиролимус, из числа которых 75 % расценивались как фокальные и 25 % как диффузные. В другой работе, выполненной K. Isaaz с соавт. [10], внутристентовое рестенозирование в зонах имплантации стентов, выделяющих сиролимус, регистрировалось в 18 % случаев, при этом только 11 % из них относились к категории диффузных поражений. Как следует из изложенного выше, наши результаты полностью совпадают с данными других независимых исследований [10, 17].

Таким образом, в среднесрочном периоде после реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий наблюдались следующие закономерности и тенденции: более частое развитие первичного внутристентового рестенозирования в течение первых 6 мес., повышение частоты данных патологических исходов после реканализации ХТО ПКА, а также преобладание фокальных типов внутристентовых поражений.

Анализ литературных данных позволяет предположить, что на развитие негативных исходов в среднесрочном периоде после реканализации ХТО может оказывать влияние тип имплантированного стента. Тем не менее, данный вопрос в доступной нам мировой литературе практически не изучен, имеются лишь единичные исследования, результаты которых в определенной степени противоречивы. В частности, R. Valenti с соавт. [18] продемонстрировали суммарное развитие рестенозов и реокклюзий у 13 % лиц после имплантации стентов с лекарственным покрытием, выделяющим эверолимус (Xience®), и у 27 % пациентов после имплантации стентов с медикаментозным покрытием первого поколения (Cypher™ и Taxus®), $p < 0,001$. Однако в двух других независимых исследованиях [19, 20] не было получено достоверных различий по частоте

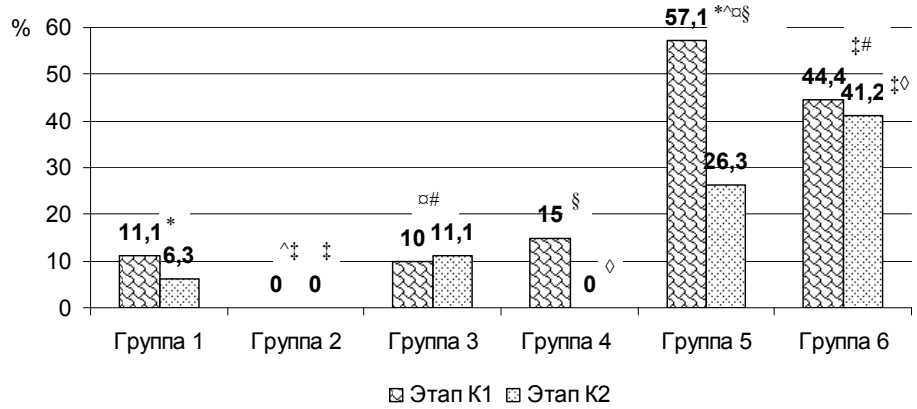
развития рестенозов между группами лиц, которым выполнялась имплантация сиролимус- и зотаролимус-высвобождающих стентов.

В настоящем исследовании, в зависимости от типа импланта, все пациенты были разделены на 6 групп: группа 1 ($n$ = 18) – имплантированы паклитаксел-элютирующие стенты Taxus® Express 2; группа 2 ($n$ = 20) – имплантированы зотаролимус-элютирующие стенты Endeavor® Resolute; группа 3 ($n$ = 20) – имплантированы эверолимус-элютирующие стенты Xience V®/ Xience Prime® LL; группа 4 ($n$ = 20) – имплантированы биолимус А9-элютирующие стенты Nobori®; группа 5 ($n$ = 21) – имплантированы трапидил-элютирующие стенты Intreпide™; группа 6 ($n$ = 18) – имплантированы сиролимус-элютирующие стенты Prolim®. На рисунке представлены данные, характеризующие частоту развития несостоятельности целевого поражения после имплантации различных типов коронарных стентов с медикаментозным покрытием.

Как следует из рисунка, в течение первого полугодия после реканализации ХТО значения изучаемого показателя были достоверно выше в группах пациентов, которым выполнялась имплантация стентов Intreпide™ ($p$ < 0,05 в сравнении с группами 1–4) и Prolim® ($p$ < 0,05 в сравнении с группами 2, 3). В то же время во втором полугодии наибольшая частота развития несостоятельности целевого поражения наблюдалась в зонах имплантации стентов Prolim® ($p$ < 0,05 в сравнении с группами 2, 4). Следует отметить, что если на этапе К1 в структуре причин несостоятельности целевого поражения удельный вес рестенозирования был равен 81,5 % (14,5 % приходилось на долю тромбозов стента), то на этапе К2 все случаи развития указанных выше изменений были обусловлены исключительно внутристентовым рестенозированием.

Таким образом, основной причиной несостоятельности целевого поражения в среднесрочном периоде после реканализации ХТО коронарных артерий являлось развитие внутристентового рестенозирования.

Сопоставление частоты рестенозирования после имплантации различных стентов с медикаментозным покрытием в зоне реканализированной ХТО (см. табл. 2) позволило выявить следующие закономерности. Так, на этапе К1 развитие данного негативного исхода преобладало после имплантации трапидил-элютирующих стентов Intreпide™ (в 52,4 % случаев, $p$ < 0,05 по сравнению с группами 1–4), несколько реже (в 38,9 % случаев) рестеноз развивался в зонах имплантации сиролимус-элютирующих стентов Prolim® ($p$ < 0,05 в сравнении с группами 2–4). В оставшихся четырех группах показатели частоты развития внутристентового рестеноза варьировались в диапазоне 0–11,1 % и достоверно не различались между собой.




Частота развития несостоятельности целевого поражения (%) в среднесрочном периоде после имплантации в зонах реканализации ХТО различных типов коронарных стентов с медикаментозным покрытием. Достоверность различий ($p$ < 0,05) между группами: * – 1 и 5, ^ – 2 и 5, ¤ – 3 и 5, § – 4 и 5, ‡ – 2 и 6, # – 3 и 6, ◊ – 4 и 6

The incidence of target vessel failure ( %) in the mid-term period after the implantation of different-type coronary DES in the zones of recanalized chronic total occlusions. Significance of differences ($p$ <0.05) between the groups: * – 1 and 5, ^ – 2 and 5, ¤ – 3 and 5, § – 4 and 5, ‡ – 2 and 6, # – 3 and 6, ◊ – 4 and 6

Что касается развития рестенозирования во втором полугодии после реканализации ХТО, то частота отмеченного негативного исхода достоверно не менялась в группах 1–4 и составляла 0–11,1 % (табл. 2). При этом наиболее часто (в 41,2 % случаев) развитие внутристентового рестенозирования наблюдалась у пациентов с имплантированными стентами Prolim® ($p < 0,05$ в сравнении с группами 2 и 4). В то же время в группе лиц, которым выполнялась имплантация стентов Intrepride™, характерной являлась тенденция к снижению частоты рестеноза во втором полугодии наблюдения: с 52,4 % на этапе К1 до 26,3 % на этапе К2 ($p > 0,05$), что, по всей видимости, обусловлено сохранностью результата эффективно выполненной рентгеноэндоваскулярной коррекции данных поражений в течение первого полугодия.

Таким образом, в течение среднесрочного периода после имплантации различных типов стентов с медикаментозным покрытием в зоне реканализированной ХТО частота развития рестенозов неоднородна и варьируется в широком диапазоне значений (от 0 до 52,4 % в первом полугодии и от 0 до 41,2 % во втором полугодии). Данное наблюдение, по всей видимости, свидетельствует о различной способности изучаемых имплантов влиять на процесс пролиферации неоинтимы в зоне стентирования и предотвращать развитие внутристентовых рестенозов.

Дополнительную информацию о процессах, лежащих в основе внутристентового рестенозирования, дают показатели, характеризующие состояние сосудистого просвета в зоне реканализированной ХТО (табл. 3).

Анализ изменений минимального диаметра сосудистого просвета в динамике (табл. 3) показал отсутствие достоверных внутригрупповых различий на протяжении среднесрочного периода наблюдения в группах 1, 2 и 4. В то же время на этапе К1 значения указанного показателя достоверно уменьшились по сравнению с исходными данными в группах 3 (с 2,8 (2,6; 3,1) мм до 2,6 (2,0; 2,8) мм, $p < 0,05$), 5 (с 2,8 (2,6; 3,1) мм до 1,1 (0,5; 1,7) мм, $p < 0,01$) и 6 (с 2,6 (2,5; 2,7) мм до 1,7 (0,9; 2,1) мм, $p < 0,01$), что косвенно свидетельствует об активно проходящих пролиферативных процессах в зонах стентирования у пациентов данных групп. В дальнейшем значения данного показателя в группах 3, 5, 6 оставались приблизительно на одном и том же уровне, достоверно не изменяясь к моменту выполнения второго контрольного обследования.

Таблица 3. **Состояние просвета сосуда в зоне целевого поражения после имплантации различных типов коронарных стентов с лекарственным покрытием**

Table 3. **Vessel lumen state in the target lesion zone after the implantation of different-type coronary DES**

| Показатель | Группа 1 ($n$ = 18) | Группа 2 ($n$ = 20) | Группа 3 ($n$ = 20) | Группа 4 ($n$ = 20) | Группа 5 ($n$ = 21) | Группа 6 ($n$ = 18) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Минимальный диаметр просвета, мм (Me (Q1; Q3)): | | | | | | |
| после завершения стентирования | 2,4 (2,1; 3,1) | 2,8 (2,6; 2,9) | 2,8 (2,6; 3,1)$^{\square}$ | 2,7 (2,4; 2,8) | 2,8 (2,6; 3,1)$^{\square\square}$ | 2,6 (2,5; 2,7)$^{\square\square}$ |
| на этапе К1 | 2,3 (2,0; 2,5)$^{*}$ | 2,7 (2,4; 3,0)$^{\wedge\wedge\ddagger\ddagger}$ | 2,6 (2,0; 2,8)$^{\square\square\#\square}$ | 2,5 (2,4; 2,9)$^{\S\S\lozenge\lozenge}$ | 1,1 (0,5; 1,7)$^{*\wedge\wedge\square\square\S\S\square\square}$ | 1,7 (0,9; 2,1)$^{\ddagger\ddagger\#\lozenge\lozenge\square\square}$ |
| на этапе К2 | 2,5 (2,3; 2,7)$^{**\dagger\dagger}$ | 2,6 (2,3; 3,0)$^{\wedge\wedge\ddagger\ddagger}$ | 2,3 (2,1; 2,5) | 2,4 (2,2; 2,7)$^{\S\S\lozenge\lozenge}$ | 1,7 (1,5; 2,3)$^{**\wedge\wedge\S\S}$ | 1,8 (1,2; 2,0)$^{\dagger\dagger\ddagger\ddagger\lozenge\lozenge}$ |
| Средний диаметр просвета, мм (Me (Q1; Q3)): | | | | | | |
| после завершения стентирования | 2,8 (2,5; 3,6) | 3,0 (2,9; 3,2) | 3,1 (2,9; 3,3) | 3,0 (2,7; 3,2) | 3,1 (2,8; 3,4)$^{\square\square}$ | 2,9 (2,8; 3,0) |
| на этапе К1 | 2,8 (2,5; 3,2) | 3,2 (2,9; 3,4)$^{\wedge\wedge\ddagger}$ | 3,1 (2,7; 3,4)$^{\square\square}$ | 3,1 (2,6; 3,5)$^{\S\S}$ | 2,2 (1,9; 2,6)$^{\wedge\wedge\square\square\S\S\square\square}$ | 2,6 (2,5; 2,9)$^{\ddagger}$ |
| на этапе К2 | 3,0 (2,7; 3,5)$^{*}$ | 3,0 (2,7; 3,4)$^{\wedge\wedge}$ | 2,9 (2,4; 3,2) | 3,0 (2,9; 3,2)$^{\S\S\lozenge}$ | 2,4 (2,2; 2,9)$^{*\wedge\wedge\S\S}$ | 2,7 (2,4; 2,7)$^{\lozenge}$ |

*Окончание табл. 3*

| Показатель | Группа 1 ($n$ = 18) | Группа 2 ($n$ = 20) | Группа 3 ($n$ = 20) | Группа 4 ($n$ = 20) | Группа 5 ($n$ = 21) | Группа 6 ($n$ = 18) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Максимальный диаметр просвета, мм (Me (Q1; Q3)): | | | | | | |
| после завершения стентирования | 3,1 (2,7; 3,9) | 3,3 (3,2; 3,6) | 3,5 (3,3; 3,6) | 3,3 (3,1; 3,4) | 3,3 (3,1; 3,7)$^{\square\square}$ | 3,1 (3,0; 3,3) |
| на этапе К1 | 3,2 (3,0; 3,6) | 3,6 (3,2; 3,8)$^{\wedge\wedge\ddagger}$ | 3,4 (3,2; 3,8)$^{\square\square}$ | 3,3 (3,0; 3,8)$^{\S}$ | 2,7 (2,6; 3,0)$^{\wedge\wedge\square\square\S\square\square}$ | 3,1 (2,8; 3,3)$^{\ddagger}$ |
| на этапе К2 | 3,6 (3,1; 3,9)$^{*}$ | 3,3 (3,0; 3,8) | 3,3 (2,8; 3,6) | 3,3 (3,1; 3,4) | 2,8 (2,6; 3,2)$^{*}$ | 2,9 (2,9; 3,3) |
| Стеноз внутри стента (оценка по диаметру), % (Me (Q1; Q3)): | | | | | | |
| после завершения стентирования | 13,5 (8,4; 15,5)$^{\square}$ | 12,5 (9,5; 16,0) | 8,4 (5,6; 12,8)$^{\square\square}$ | 13,5 (8,7; 16,0) | 10,5 (8,1; 11,9)$^{\square\square}$ | 12,0 (9,9; 15,9)$^{\square\square}$ |
| на этапе К1 | 21,8 (17,2; 26,7)$^{*\square}$ | 15,4 (7,9; 25,5)$^{\wedge\wedge\ddagger\ddagger}$ | 17,5 (12,3; 21,1)$^{\square\square\#\square\square}$ | 18,3 (14,5; 21,8)$^{\S\S}$ | 51,1 (39,4; 74,9)$^{*\wedge\wedge\square\square\S\S\square\square}$ | 43,9 (21,7; 71,7)$^{\ddagger\ddagger\#\square\square}$ |
| на этапе К2 | 21,5 (14,6; 27,0) | 15,8 (10,9; 21,3)$^{\wedge\wedge\ddagger\ddagger}$ | 19,0 (12,7; 23,5)$^{\#\#}$ | 20,4 (10,3; 24,7)$^{\lozenge}$ | 27,4 (21,8; 44,2)$^{\wedge\wedge}$ | 33,8 (25,5; 53,9)$^{\ddagger\ddagger\#\#\lozenge}$ |
| Стеноз внутри стента (оценка по площади), % (Me (Q1; Q3)): | | | | | | |
| после завершения стентирования | 25,0 (16,1; 28,7)$^{\square}$ | 23,4 (18,0; 30,0) | 16,1 (10,8; 23,9)$^{\square\square}$ | 25,8 (20,4; 29,6) | 19,9 (15,6; 23,3)$^{\square\square}$ | 23,2 (18,7; 30,9)$^{\square\square}$ |
| на этапе К1 | 38,8 (31,4; 46,6)$^{*\square}$ | 28,4 (15,2; 44,5)$^{\wedge\wedge\ddagger\ddagger}$ | 31,9 (23,1; 37,6)$^{\square\square\#\square\square}$ | 31,4 (26,9; 38,9)$^{\S\S}$ | 76,1 (57,6; 93,7)$^{*\wedge\wedge\square\square\S\S\square\square}$ | 64,8 (38,7; 92,0)$^{\ddagger\ddagger\#\square\square}$ |
| на этапе К2 | 38,4 (27,1; 46,7) | 29,1 (20,6; 38,1)$^{\wedge\wedge\ddagger\ddagger}$ | 34,4 (23,7; 41,5)$^{\#\#}$ | 36,7 (19,5; 43,2)$^{\lozenge}$ | 46,5 (38,0; 69,9)$^{\wedge\wedge}$ | 56,2 (44,5; 78,7)$^{\ddagger\ddagger\#\#\lozenge}$ |

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий между группами (при $p < 0,05$: $^{*}$ – между группами 1 и 5, $^{\wedge}$ – 2 и 5, $^{\square}$ – 3 и 5, $^{\S}$ – 4 и 5, $^{\dagger}$ – 1 и 6, $^{\ddagger}$ – 2 и 6, $^{\#}$ – 3 и 6, $^{\lozenge}$ – 4 и 6; при $p < 0,01$: $^{**}$ – между группами 1 и 5; $^{\wedge\wedge}$ – 2 и 5, $^{\square\square}$ – 3 и 5, $^{\S\S}$ – 4 и 5, $^{\dagger\dagger}$ – 1 и 6, $^{\ddagger\ddagger}$ – 2 и 6, $^{\#\#}$ – 3 и 6, $^{\lozenge\lozenge}$ – 4 и 6) и между данными после завершения стентирования и на этапе К1 ($^{\square}$ – при $p < 0,05$, $^{\square\square}$ – при $p < 0,01$).

Что касается максимального и среднего диаметров сосудистого просвета, то достоверные изменения указанных выше показателей регистрировались исключительно в группе 5 в течение первого полугодия наблюдения. Так, средний диаметр сосудистого просвета уменьшился с 3,1 (2,8; 3,4) мм (исходные значения) до 2,2 (1,9; 2,6) мм (этап К1, $p < 0,01$), значения максимального диаметра сосудистого просвета за аналогичный временной интервал достоверно снизились с 3,3 (3,1; 3,7) мм до 2,7 (2,6; 3,0) мм ($p < 0,01$).

Дополняют представление о характере изменения сосудистого просвета результаты межгруппового сопоставления отмеченных выше показателей. В частности, на этапе К1 наиболее существенные межгрупповые различия были характерны для показателя минимального диаметра сосудистого просвета, наименьшие значения которого были выявлены в группах 5 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 2–4, $p < 0,05$ в сравнении с группой 1) и 6 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 2 и 4, $p < 0,05$ в сравнении с группой 3). Для среднего диаметра сосудистого просвета межгрупповые различия были не столь выражены, хотя достоверно более низкие его значения были характерны для групп 5 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 2–4) и 6 ($p < 0,05$ в сравнении с группой 2). Максимальный диаметр сосудистого просвета, оцениваемый на этапе К1, был достоверно меньше в группах 5 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 2 и 3, $p < 0,05$ в сравнении с группой 4) и 6 ($p < 0,05$ в сравнении с группой 2).

Похожие межгрупповые различия были выявлены для минимального диаметра сосудистого просвета на этапе К2: наименьшие его значения наблюдались в группах 5 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 1, 2 и 4) и 6 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 1, 2 и 4). Средний диаметр сосудистого просвета был достоверно ниже также в группах 5 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 2 и 4, $p < 0,05$ в сравнении с группой 1) и 6 ($p < 0,05$ в сравнении с группой 4). В то же время на этапе К2 харак-

терным являлось наличие достоверных различий показателя максимального диаметра сосудистого просвета только между группами 1 и 5 ($p < 0,05$).

Результаты независимых исследований, приведенные в мировой литературе, несколько отличаются от полученных нами данных. R. Moreno с соавт. [21] продемонстрировали эквивалентную степень уменьшения сосудистого просвета через 9 мес. после проведения ЧКВ, составившую 0,29 ± 0,60 мм в группе сиролимус-выделяющих стентов и 0,13 ± 0,69 мм в группе эверолимус-выделяющих имплантов ($p = 0,116$). В исследовании CATOS [19] за аналогичный промежуток времени после имплантации сиролимус- и зотаролимус-элютирующих стентов были идентичными как минимальный диаметр просвета (1,97 ± 0,86 мм vs 2,10 ± 0,79 мм, $p = 0,387$), так и степень уменьшения сосудистого просвета (0,67 ± 0,73 мм vs 0,50 ± 0,70 мм, $p = 0,174$). В нашей работе в группе сиролимус-выделяющих стентов наблюдалось достоверное уменьшение минимального диаметра сосудистого просвета как через 6,1 ± 0,9 мес. после выполнения ЧКВ (в сравнении с зотаролимус-, эверолимус-элютирующими и биолимус А9-элютирующими стентами), так и через 12,7 ± 1,6 мес. (в сравнении с паклитаксел-, зотаролимус-элютирующими и биолимус А9-элютирующими стентами). Можно полагать, что наблюдаемые отличия между нашими данными и результатами работ [19, 21] обусловлены различием видов используемых сиролимус-элютирующих имплантов, которые, обладая такой общей чертой, как выделение сиролимуса, имеют и принципиальные отличия (дизайн металлического каркаса стента, тип покрытия, кинетика элиминации сиролимуса из покрытия стента).

Таким образом, исходя из характера изменений диаметра сосудистого просвета, как в динамике, так и между изучаемыми группами, следует полагать наличие более диффузного и выраженного процесса пролиферации внутри имплантированных стентов Intrepide™ и Prolim® в течение первых 6 мес. В то же время наблюдаемое в ходе второго контрольного обследования отсутствие изменения показателя максимального диаметра сосудистого просвета между подавляющим большинством изучаемых групп косвенным образом свидетельствует об уменьшении степени диффузности поражения, что, по всей вероятности, обусловлено сохранением положительного результата эффективно выполненной на этапе К1 рентгеноэндоваскулярной коррекции внутристентовых поражений.

В завершение характеристики состояния сосудистого просвета следует обратить внимание на степень стенозирования внутри имплантированных стентов. В настоящем исследовании было установлено, что вне зависимости от способа определения данного показателя (расчет по диаметру либо по площади) степень стенозирования достоверно увеличилась (табл. 3) в течение первого полугодия в группах 1 ($p < 0,05$), 3 ($p < 0,01$), 5 ($p < 0,01$) и 6 ($p < 0,01$), тогда как в группах 2 и 4 достоверных изменений в динамике не отмечено. Во втором полугодии во всех изучаемых группах степень внутристентового рестенозирования достоверно не изменялась по сравнению с данными, полученными на этапе К1.

Межгрупповое сопоставление полученных данных свидетельствует о достоверном увеличении степени сосудистого стенозирования на этапе К1 в группах 5 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 2–4, $p < 0,05$ в сравнении с группой 1) и 6 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 2, $p < 0,05$ в сравнении с группой 3). В течение второго полугодия наблюдения аналогичные показатели были достоверно выше в группах 5 ($p < 0,01$ в сравнении с группой 2) и 6 ($p < 0,01$ в сравнении с группами 2 и 3, $p < 0,05$ в сравнении с группой 4).

Таким образом, различные типы коронарных стентов с лекарственным покрытием по-разному определяют характер изменений сосудистого просвета в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации ХТО коронарных артерий.

## Выводы

1. В среднесрочном периоде после реканализации хронических окклюзионных поражений коронарных артерий наблюдалось более частое развитие первичного внутристентового рестенозирования в течение первых 6 мес., повышение частоты данных патологических исходов в зонах реканализации ХТО ПКА, а также преобладание фокальных типов внутристентовых поражений.

2. Частота развития рестенозов в среднесрочном периоде после реканализации ХТО неоднородна и в зависимости от типа имплантированного стента с медикаментозным покрытием варьируется в широком диапазоне значений (от 0 до 52,4 % в первом полугодии и от 0 до 41,2 % во втором полугодии).

3. Различные типы коронарных стентов с лекарственным покрытием по-разному определяют характер изменений сосудистого просвета в среднесрочном периоде после успешно выполненной реканализации ХТО коронарных артерий. Более диффузный и выраженный процесс пролиферации характерен для имплантированных в зонах реканализации ХТО трапидил-элютирующих стентов Intrepide™ и сиролимус-элютирующих стентов Prolim®.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I / G. Stone [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, N 15. – P. 2364–2372. https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.481283

2. European perspective in the recanalization of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club / C. DiMario [et al.] // EuroIntervention. – 2007. – Vol. 3, N 1. – P. 30–43.

3. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions / H. Wijeysundera [et al.] // EuroIntervention. – 2014. – Vol. 9, N 10. – P. 1165–1172. https://doi.org/10.4244/eijv9i10a197

4. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions / P. A. Sirnes [et al.] // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19, N 2. – P. 273–281. https://doi.org/10.1053/euhj.1997.0617

5. Theory and practical based approach to chronic total occlusions / G. Sianos // BMC Cardiovascular Disorders. – 2016. – Vol. 16. – Art. 33. https://doi.org/10.1186/s12872-016-0209-3

6. Стельмашок, В. И. Временные тенденции успешной реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий антеградным доступом и риска развития кардиальных осложнений / В. И. Стельмашок // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 3. – С. 72–81.

7. Patel, Y. Complications of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention / Y. Patel, J. Depta, T. DeMartini // Interv. Cardiol. – 2013. – Vol. 5, N 5. – P. 567–575. https://doi.org/10.2217/ica.13.48

8. Стельмашок, В. И. Риск развития кардиальных осложнений при реканализации хронических тотальных окклюзий коронарных артерий антеградным доступом / В. И. Стельмашок // Кардиология в Беларуси. – 2017. – № 4. – С. 747–758.

9. Chronic total occlusion due to diffuse in-stent restenosis: is brachytherapy the solution? / E. Nikolsky [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Intervent. – 2004. – Vol. 6, N 1. – P. 33–38. https://doi.org/10.1080/14628840310004892

10. Long-term clinical outcome and routine angiographic follow-up after successful recanalization of complex coronary true chronic total occlusion with a long stent length: a single-center experience / K. Isaaz [et al.] // J. Invasive Cardiol. – 2013. – Vol. 25, N 7. – P. 323–329.

11. Impact of crossing strategy on mid-term outcomes following percutaneous revascularisation of coronary chronic total occlusions / L. Azzalini [et al.] // EuroIntervention. – 2017. – Vol. 13, N 8. – P. 978–985. https://doi.org/10.4244/eij-d-16-01010

12. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents / G. Werner [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, N 12. – P. 2301–2306. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.040

13. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome / R. Mehran [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100, N 18. – P. 1872–1878. https://doi.org/10.1161/01.cir.100.18.1872

14. Benjamini, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing / Y. Benjamini, Y. Hochberg // J. Royal Stat. Soc. – 1995. – Vol. 57, N 1. – P. 289–300.

15. Стриго, Н. П. Особенности применения биодеградируемых сосудистых скаффолдов у пациентов с протяженными поражениями коронарных артерий / Н. П. Стриго, О. Л. Полонецкий, В. И. Стельмашок // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 4. – С. 25–35.

16. Impact of stent length and diameter on short term clinical outcomes of drug eluting stents in patients with stable coronary artery disease / Y. Adnan [et al.] // Pak. J. Med. Sci. – 2017. – Vol. 33, N 4. – P. 959–962. https://doi.org/10.12669/pjms.334.13068

17. Short and long term comparison (24 months) of an alternative sirolimus-coated stent with bioabsorbable polymer and a bare metal stent of similar design in chronic coronary occlusions: the CORACTO trial. / N. Reifart [et al.] // EuroIntervention. – 2010. – Vol. 6, N 3. – P. 356–360. https://doi.org/10.4244/eijv6I3a59

18. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion / R. Valenti [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, N 5. – P. 545–550. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.036

19. Randomized comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stents vs. sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention in chronic total occlusion – CAtholic Total Occlusion Study (CATOS) trial / H.-J. Park [et al.] // Circ. J. – 2012. – Vol. 76, N 4. – P. 868–875. https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1021

20. Suttorp, M. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions: rationale and design of the Primary Stenting of Occluded Native

coronary arteries III (PRISON III) study / M. Suttorp, G. Laarman // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 154, N 3. – P. 432–435. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.041

21. Randomized comparison of sirolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in the treatment of total coronary occlusions: results from the chronic coronary occlusion treated by everolimus-eluting stent randomized trial / R. Moreno [et al.] // Circulation: Cardiovasc. Interventions. – 2013. – Vol. 6, N 1. – P. 21–28. https://doi.org/10.1161/circinterventions.112.000076

## References

1. Stone G., Kandzari D., Mehran R., Colombo A., Schwartz R., Bailey S. [et al.] Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*, 2005, vol. 112, no. 15, pp. 2364–2372. https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.481283

2. DiMario C., Werner G., Sianos G., Galassi A., Büttner J., Dudek D. [et al.] European perspective in the recanalization of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention*, 2007, vol. 3, no. 1, pp. 30–43.

3. Wijeysundera H., Norris C., Fefer P., Galbraith P., Knudtson M., Wolff R., Wright G., Strauss B., Ko D. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention*, 2014, vol. 9, no. 10, pp. 1165–1172. https://doi.org/10.4244/eijv9i10a197

4. Sirnes P. A., Myreng Y., Mølstad P., Bonarjee V., Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *European Heart Journal*, 1998, vol. 19, no. 2, pp. 273–281. https://doi.org/10.1053/euhj.1997.0617

5. Sianos G., Konstantinidis N., Di Mario C., Karvounis H. Theory and practical based approach to chronic total occlusions. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2016, vol. 16, art. 33. https://doi.org/10.1186/s12872-016-0209-3

6. Stel'mashok V. I. Temporary trends of success rate and cardiac complication risk in chronic total occlusion recanalization by the antegrade approach. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 3, pp. 72–81 (in Russian).

7. Patel Y., Depta J., De Martini T. Complications of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *Interventional Cardiology*, 2013, vol. 5, no. 5, pp. 567–575. https://doi.org/10.2217/ica.13.48

8. Stelmashok V. I. Cardiac complications risk during coronary artery chronic total occlusion (CTO) recanalization by antegrade approach. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus*, 2017, no. 4, pp. 747–758 (in Russian).

9. Nikolsky E., Gruberg L., Rosenblatt E., Grenadier E., Boulos M., Bernstein Z. [et al.] Chronic total occlusion due to diffuse in-stent restenosis: is brachytherapy the solution? *International Journal of Cardiovascular Interventions*, 2004, vol. 6, no. 1, pp. 33–38. https://doi.org/10.1080/14628840310004892

10. Isaaz K., Mayaud N., Gerbay A., Sabry M., Richard L., Cerisier A., Lamaud M., Khamis H., Abd-Alaziz A., Da Costa A. Long-term clinical outcome and routine angiographic follow-up after successful recanalization of complex coronary true chronic total occlusion with a long stent length: a single-center experience. *Journal of Invasive Cardiology*, 2013, vol. 25, no. 7, pp. 323–329.

11. Azzalini L., Dautov R., Brilakis E., Ojeda S., Benincasa S., Bellini B. [et al.]. Impact of crossing strategy on mid-term outcomes following percutaneous revascularisation of coronary chronic total occlusions. *EuroIntervention*, 2017, vol. 13, no. 8, pp. 978–985. https://doi.org/10.4244/eij-d-16-01010

12. Werner G., Krack A., Schwarz G., Prochnau D., Betge S., Figulla H. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004, vol. 44, no. 12, pp. 2301–2306. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.040

13. Mehran R., Dangas G., Abizaid A., Mintz G., Lansky A., Satler L., Pichard A., Kent K., Stone G., Leon M. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 1999, vol. 100, no. 18, pp. 1872–1878. https://doi.org/10.1161/01.cir.100.18.1872

14. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society,* 1995, vol. 57, no. 1, pp. 289–300.

15. Strigo N. P., Polonetskii O. L., Stel'mashok V. I. Special aspects of biodegradable vascular scaffolds usage in patients with long coronary artery lesions. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus*, 2014, no. 4, pp. 25–35 (in Russian).

16. Adnan Y., Noor L., Dar M., Ali U., Hafizullah M. Impact of stent length and diameter on short term clinical outcomes of drug eluting stents in patients with stable coronary artery disease. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2017, vol. 33, no. 4, pp. 959–962. https://doi.org/10.12669/pjms.334.13068

17. Reifart N., Hauptmann K.-E., Rabe A., Enayat E., Giokoglu K. Short and long term comparison (24 months) of an alternative sirolimus-coated stent with bioabsorbable polymer and a bare metal stent of similar design in chronic coronary occlusions: the CORACTO trial. *EuroIntervention*, 2010, vol. 6, no. 3, pp. 356–360. https://doi.org/10.4244/eijv6I3a59

18. Valenti R., Vergara R., Migliorini A., Parodi G., Carrabba N., Cerisano G., Dovellini E., Antoniucci D. Predictors of reocclusion after successful drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, vol. 61, no. 5, pp. 545–550. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.036

19. Park H.-J., Kim H.-Y., Lee J.-M., Choi Y., Park C.-S., Kim D.-B. [et al.] Randomized comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stents vs. sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention in chronic total

occlusion – CAtholic Total Occlusion Study (CATOS) trial. *Circulation Journal*, 2012, vol. 76, no. 4, pp. 868–875. https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1021

20. Suttorp M., Laarman G. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent implantation with zotarolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions: rationale and design of the Primary Stenting of Occluded Native coronary arteries III (PRISON III) study. *American Heart Journal*, 2007, vol. 154, no. 3, pp. 432–435. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.041

21. Moreno R., Garcia E., Teles R., Rumoroso J.-R., Carvalho H., Goicolea F. [et al.] Randomized comparison of sirolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in the treatment of total coronary occlusions: results from the chronic coronary occlusion treated by everolimus-eluting stent randomized trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2013, vol. 6, no. 1, pp. 21–28. https://doi.org/ 10.1161/circinterventions.112.000076

## Информация об авторе

*Стельмашок Валерий Иванович* – канд. мед. наук, доцент, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (ул. Р. Люксембург, 110В, 220036, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: stelval@yandex.ru

## Information about the author

*Valeriy I. Stelmashok* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus (110B, R. Luxemburg Str., 220036, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: stelval@yandex.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.66:616.69-008.1:61613-089
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-77-87

Поступила в редакцию 26.09.2018
Received 26.09.2018

**Э. А. Повелица[1], А. В. Быстренков[2], В. Н. Подгайский[3], О. В. Пархоменко[1], Н. И. Доста[3], А. М. Шестерня[1]**

*[1]Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Республика Беларусь*
*[2]Гомельская областная клиническая больница , Гомель, Республика Беларусь*
*[3]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*

# ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ И ДВУХЭТАПНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА ПРИ АРТЕРИОГЕННОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**Аннотация.** Продемонстрирована возможность применения эндоваскулярной и двухэтапной комбинированной реваскуляризации полового члена (ПЧ) при лечении артериогенной эректильной дисфункции (ЭД).

Проведен анализ вариантов ветвления и деления внутренней половой артерии (ВПА) согласно классификации Adachi и Yamaki с последующим интервенционным эндоваскулярным вмешательством (ангиопластика, стентирование) подвздошных артерий пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением аорто-подвздошно-бедренных сегментов ($n$ = 20). Одностороннее стентирование общей и наружной подвздошных артерий выполнено 17 пациентам, двустороннее – 3. Из общего числа оперированных троим пациентам дополнительно выполнена открытая реваскуляризация ПЧ путем наложения эпигастрико-пенильного анастомоза.

Проведено комплексное предоперационное обследование пациентов – кандидатов на реваскуляризирующие операции ПЧ по поводу артериогенной эректильной дисфункции, включавшее ультразвуковое исследование, мультиспиральную компьютерную ангиографию артерий малого таза, электронейромиографическое исследование при атеросклеротическом поражении сосудов бассейна ВПА. В последующем были проведены эндоваскулярные и комбинированные открытые реваскуляризирующие операции на подвздошных артериях и сосудах ПЧ. Отмечено улучшение эректильной функции по шкале МИЭФ-5 (8–12 баллов до операции vs 16–19 баллов после операции) через 1, 3, 6, 12 мес. ($p < 0,05$).

Показано, что комбинированные реваскуляризирующие операции на подвздошных артериях и сосудах ПЧ (эндоваскулярные и открытые *bypass*) обеспечивают адекватную перфузию артериальной крови к ПЧ в условиях стенозо-окклюзионных поражений артерий бассейна ВПА на фоне атеросклероза.

**Ключевые слова:** стеноз, окклюзия, ангиопластика, эректильная дисфункция, реваскуляризация

**Для цитирования:** Эндоваскулярная и двухэтапная комбинированная реваскуляризация полового члена при артериогенной эректильной дисфункции / Э. А. Повелица [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 77–87. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-77-87

**E. A. Povelitsa[1], A. V. Bystrenkov[2], V. N. Podgaiski[3], O. V. Parhomenko[1], N. I. Dosta[3], A. M. Shesternja[1]**

*[1]Republican Scientific and Practical Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus*
*[2]Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus*
*[3]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus*

## ENDOVASCULAR AND TWO-STAGE COMBINED REVASCULARIZATION OF THE PENIS AT ARTERIOGENIC ERECTILE DYSFUNCTION

**Abstract.** The possibility of application of endovascular and two-stage combined revascularization of the penis in the arteriogenic ED treatment is shown.

Twenty male patients with multifocal atherosclerotic lesions of the aorto-iliac-femoral segments underwent the analysis of the branching patterns of the IPA according to the classification by *Adachi* and *Yamaki* followed by the interventional endovascular intervention (angioplasty, stenting) of the iliac arteries. Seventeen patients underwent the unilateral and three patients – bilateral stenting of the common and external iliac arteries. Three patients out of the total number of the operated ones additionally underwent an open revascularization of the penis by epigastric-penic anastomosis.

A complex preoperative examination of patients – candidates for revascularization of the penis for arteriogenic erectile dysfunction was performed and included ultrasound, MCT-angiography of the pelvic arteries, and electroneuromyographic examination of atherosclerotic lesions of the pool vessels of the inner pudental artery. Subsequently, endovascular and combined open revascularization operations were performed on the iliac and penis vessels. The erectile function improvement

according to the IIEF-5 scale (8–12 scores before the operation vs 16–19 points after the operation) was noted in 1, 3, 6, 12 months ($p < 0.05$).

Combined revascularization operations on the iliac and penis arteries (endovascular and open "bypass") allow an adequate arterial blood perfusion to the penis in the steno-occlusive lesions of the pool vessels of the IPA affected by atherosclerosis.

**Keywords:** stenosis, occlusion, angioplasty, erectile dysfunction, revascularization

**For citation:** Povelitsa E. A., Bystrenkov A. V., Podgaiski V. N., Parhomenko O. V., Dosta N. I., Shesternja A. M. Endovascular and two-stage combined revascularization of the penis at arteriogenic erectile dysfunction. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 77–87 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-77-87

**Введение.** Среди всех этиологических факторов органической эректильной дисфункции (ЭД) сосудистые нарушения составляют около 70 %, из которых на артериогенные причины приходится более 60–80 % от всех случаев. Окклюзии и стенозы в бассейне внутренней половой артерии (ВПА) являются основной патогенетической причиной, приводящей к уменьшению притока артериальной крови к половому члену (ПЧ) и, как следствие, к развитию ЭД [1, 2].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) по лечению артериогенной ЭД, остаются актуальными реконструктивные операции на сосудах ПЧ и ВПА. Однако для этого необходимо проведение ряда сложных диагностических исследований с целью получения полной и объективной информации о состоянии сосудов бассейна ВПА [3].

По обобщенным данным I. Moncada [4], приведенных на 17-м конгрессе Российского общества урологов в 2017 г., эффективность микрохирургических реваскуляризирующих операций, выполненных по показаниям, составляет от 85,3 % на протяжении первых 3 лет наблюдения и до 65,5 % при 5-летнем наблюдении, что является важным подтверждением необходимости совершенствования как показаний к подобного рода операциям, так и техники выполнения самих операций.

Неудачи реваскуляризирующих операций на сосудах ПЧ в период с 1970 по 1990 г. были обусловлены множественными причинами, в том числе недостатком информации о тазовом и экстратазовом кровотоке в сосудах бассейна ВПА, донорской артерии, используемой для шунтирования, неадекватным выбором типа операции, стороны реваскуляризации ПЧ, что в конечном итоге приводило к неудовлетворительным результатам операций и к разочарованию как пациентов, так и хирургов.

При определении показаний к реваскуляризирующим операциям важным является исключение эндотелиальной недостаточности кавернозной ткани ПЧ, поскольку выполненная операция в конечном итоге может не принести ожидаемого эффекта улучшения эрекции, несмотря на восстановление и улучшение артериальной перфузии в кавернозных артериях. В этой связи важным является тщательный отбор пациентов – кандидатов на реваскуляризирующие операции ПЧ [1, 2].

Развитие современных неинвазивных методов визуализации позволило пересмотреть отношение к операциям реваскуляризации ПЧ. Появилась возможность объективной морфометрической визуализации и оценки перфузионных гемодинамических показателей кровотока в сосудах бассейна ВПА, что позволило более избирательно подходить к отбору пациентов – кандидатов для реконструктивных микрохирургических операций на сосудах ПЧ, а также для эндоваскулярных вмешательств на подвздошных артериях [5–12].

В этой связи в последнее время активно развивается интервенционная эндоваскулярная хирургия сосудов ВПА, включающая селективную ангиопластику и стентирование [5, 13, 14].

В настоящей работе нами представлен собственный опыт эндоваскулярных интервенционных вмешательств у мужчин с артериогенной ЭД на фоне стенозо-окклюзионных поражений подвздошных артерий и ВПА при мультифокальном атеросклерозе. Обобщен опыт предоперационного отбора пациентов – кандидатов с артериогенной ЭД – для интервенционных вмешательств, а кроме того, получены непосредственные и отдаленные (в течение первого года) результаты операций.

Цель исследования – продемонстрировать возможность применения эндоваскулярной и двухэтапной комбинированной реваскуляризации полового члена при лечении артериогенной эректильной дисфункции.

**Материалы и методы исследования.** При обследовании 20 пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением аорто-подвздошно-бедренных сегментов проведен анализ вариантов ветвления и деления ВПА согласно классификации B. Adachi и K. Yamaki [15, 16] с последующим интервенционным эндоваскулярным вмешательством (ангиопластика, стентирование подвздошных артерий).

Для оценки артериального кровообращения в бассейне ВПА всем пациентам на дооперационном этапе была выполнена мультиспиральная компьютерная контрастная томографическая (МСКТ) ангиография на 64-срезовом двухэнергетическом компьютерном томографе Discovery750 (производства фирмы General Electric, США) в программе pelvis и на мультиспиральном 32-срезовом компьютерном томографе LightSpeed Pro32 (General Electric) с последующим 3D-моделированием артериального русла. Для контрастирования сосудов использовали препарат «Омнипак» (General Electric Healthcare, Ирландия), который вводили с помощью инъектора ULRICH (Ulrich Medical, США) в запрограммированном режиме. Оценивали степень визуализации и проходимость ВПА с двух сторон тазовых половин, включая экстратазовый ее отдел до уровня деления на тыльные и глубокие артерии ПЧ, а также наличие или отсутствие стенозо-окклюзионных поражений в ВПА.

По медицинским показаниям всем 20 пациентам была выполнена динамическая цифровая субтракционная ангиография (ДЦСА) в одной или нескольких проекциях с последующим интервенционным вмешательством на магистральных сосудах подвздошно-бедренного сегмента.

Произведена оценка 40 ВПА и ее ветвей по двум тазовым половинам по данным МСКТ. После этого были сопоставлены результаты полученных ангиографических изображений 40 тазовых половин при ДЦСА и МСКТ. Учитывали наличие или отсутствие стенозо-окклюзионных поражений, их детализацию, локализацию и протяженность, оценивали плотность атеросклеротических бляшек.

Значимым считалось сужение магистрального сосуда подвздошного сегмента и ВПА у пациентов с артериогенной ЭД более 70 % исследуемой стороны, что являлось показанием для интервенционного вмешательства.

Рентгенэндоваскулярное исследование осуществляли с помощью двухпроекционной ангиографической системы Innova 3131 – IQ Biplane Cardiovascular Imaging System, General Electric (Франция, 2010).

Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) аорто-подвздошных сегментов с двух сторон и исследование сосудов бассейна ВПА (УЗИ сосудов ПЧ и трансперинеальное дуплексное сканирование). Исследования проводили в состоянии де- и тумесценции с интракавернозным введением простагландина Е1 (до 10 мкг) на аппаратах VOLUSON 730 фирмы General Electric и ACCUVIX-V10 фирмы Samsung Medison линейным датчиком 8–12 МГц. Состояние вен простатического сплетения и ультразвуковую верификацию их варикозного расширения выполняли с помощью трансректального ультразвукового исследования предстательной железы (ТРУЗИ).

Для электронейромиографического исследования моторных и сенсорных нарушений половых нервов ПЧ (*nn. pudendus*) с двух сторон использовали аппарат Нейро МВП-8 «Нейрософт».

Эректильные нарушения оценивали по шкале МИЭФ-5 до и после операции, в течение первого года после хирургического вмешательства.

Для проведения статистического анализа использовали пакет статистических программ Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование начинали с выполнения трансабдоминального УЗИ артерий аорто-подвздошных сегментов с двух сторон. Оценивали в 2D-режиме проходимость магистральных сосудов, определяли тип кровотока, пиковую систолическую скорость кровотока (ПССК) в артериях при дуплексном сканировании (ДС). При нарушении проходимости сосуда определяли степень, протяженность стеноза и окклюзии. После этого выполняли УЗИ сосудов ПЧ и трансперинеальное УЗИ ВПА. Такой методологический подход позволял на начальном этапе получить важную диагностическую информацию о состоянии кровотока в магистральных артериях таза [15].

После эндоваскулярных и открытых реваскуляризирующих операций пациентам повторно выполняли ультразвуковое обследование с целью определения эффективности выполненной операции на магистральных сосудах, а также для оценки эректильной функции по шкале МИЭФ-5.

В случае улучшения эректильной функции после операций на магистральных артериях (общая подвздошная и ее бифуркация) пациентов переводили в группу динамического наблюдения. В том случае, если не наступало улучшения эректильной функции и по данным УЗИ сосудов бассейна ВПА имелись объективные предпосылки для второго этапа открытой реваскуляризации ПЧ путем выполнения эпигастрико-пенильного анастомоза, пациентов направляли в Республиканский Центр пластической и микрохирургии г. Минска (руководитель – доктор медицинских наук, профессор В. Н. Подгайский) для оперативного лечения.

При выборе тактики хирургической коррекции артериогенной ЭД в обязательном порядке учитывали результаты УЗИ артерий бассейна ВПА трансперинеальным доступом. В первую очередь оценивали морфометрические характеристики ВПА на промежности в серошкальном и допплерографическом режимах, а также проходимость глубокой и тыльной артерий ПЧ с двух сторон, определяли перфузионные показатели кровотока в них и глубокой тыльной вене ПЧ с целью прогнозирования эффективности эндоваскулярной коррекции ЭД в крупном артериальном сегменте на фоне стеноза или окклюзии. ДС глубокой тыльной вены ПЧ (*v. profunda dorsalis penis*) являлось важным этапом исследования, поскольку при диагностике артериогенной ЭД позволяло исключить веноокклюзионную недостаточность ПЧ, которая может быть как самостоятельной причиной ЭД, так и коморбидной с артериогенной ЭД. При ДС глубокой тыльной вены ПЧ оценивали ее диаметр (в норме не более 3,8 мм), скорость кровотока в покое и после фармакологической интракавернозной пробы (не более 5–10 см/с) [1].

В настоящее время на этапе планирования операции ДС ПЧ позволяло исключить кавернозный фиброз на фоне длительной ЭД, поскольку фиброзно-склеротические изменения в кавернозной ткани и белочной оболочке с утратой функции к растяжению могут быть одной из причин неэффективности интервенционной коррекции артериальной перфузии в подвздошных артериях. Не менее важным диагностическим предоперационным этапом являлось исключение у пациентов с артериогенной ЭД эндотелиальной дисфункции кавернозной ткани на фоне хронической артериальной недостаточности ПЧ. Поскольку кавернозный фиброз и эндотелиальная дисфункция ПЧ являются основными причинами непосредственных и отдаленных неудач хирургической коррекции артериогенной ЭД, наблюдается отсутствие эффекта от реваскуляризации ПЧ даже при восстановлении адекватной артериальной перфузии в артериях бассейна ВПА, подтвержденной объективными методами, в частности УЗИ [11].

УЗИ донорской артерии (нижней надчревной) для открытых операций *bypass*-реваскуляризации позволяло на предоперационном этапе оценить ее морфометрические параметры (диаметр, длину, стенозы, окклюзии), поскольку данная артерия является артерией мышечно-эластического типа и в ней не исключаются стенозо-окклюзионные поражения атеросклеротического характера. Стенозы донорской артерии, не выявленные до и во время операции, в последующем могут стать причиной недостаточной артериальной перфузии в эпигастрико-пенильном анастомозе и в конечном итоге – причиной неэффективности произведенной реваскуляризации ПЧ. Определение скоростных показателей кровотока в донорской артерии (нижней надчревной не менее 20 см/с без фармакологической нагрузки) является залогом правильного выбора артериального сосуда для шунтирующей операции и ее эффективности в раннем и отдаленном периодах.

У всех 20 пациентов с облитерирующим атеросклерозом при трансабдоминальном УЗИ подвздошных сосудов выявлены выраженные гемодинамически значимые (70 % и более) стенозы в общей подвздошной артерии, области ее бифуркации вследствие атеросклеротического поражения. В 17 случаях гемодинамически значимые стенозо-окклюзионные нарушения в общей подвздошной артерии и области ее бифуркации являлись односторонними, в 3 случаях – двусторонними. При трансперинеальном ДС сосудов бассейна ВПА и ПЧ было установлено, что изменения артериальной перфузии в указанных сосудах полностью соответствовали стороне поражения магистрального подвздошного сегмента. Отмечалось снижение кровотока в ВПА на промежности, выявлялся магистральный измененный или коллатеральный тип кровотока, отмечалось

значительное снижение ПССК в тыльных и глубоких артериях ПЧ на стороне стенозо-окклюзионного поражения общей подвздошной или внутренней половой артерии в экстратазовом отделе. Значения ПССА в ВПА у этих пациентов не превышали 20 см/с в покое и 29 ± 1,2 см/с после интракавернозной фармакологической пробы, что свидетельствовало о значительных перфузионных гемодинамических нарушениях в ВПА на стороне стенозо- окклюзионных поражений. Результаты ДС сосудов бассейна ВПА сопоставлялись с результатами МСКТ- ангиографии, а в последующем – с результатами ДЦСА, которые полностью совпадали и дополняли друг друга. Выполнение МСКТ-ангиографии, ДС сосудов ВПА значительно повышало качество отбора пациентов – кандидатов для эндоваскулярного интервенционного вмешательства. ДС сосудов ВПА и ее дистальных ветвей на ПЧ в послеоперационном периоде позволяло оценивать эффективность выполненного хирургического вмешательства.

Хирургическую коррекцию артериогенной ЭД осуществляли только у пациентов с облитерирующим атеросклерозом подвздошно-бедренных сегментов, у которых, по данным электронейромиографического исследования, не выявлено нарушений моторной и сенсорной проводимости по ветвям полового нерва.

Пациентам по показаниям выполняли одно- или двустороннюю эндоваскулярную коррекцию стенозирующих поражений общей подвздошной артерии с захватом ее бифуркации путем ангиопластики и стентирования указанных сегментов.

Непременным условием для эндоваскулярной коррекции подвздошных артерий с одной или двух сторон являлась техническая возможность выполнения интервенционного вмешательства с установкой внутрисосудистого стента и проведения баллонной ангиопластики.

Всего выполнено 20 эндоваскулярных интервенций на общей подвздошной артерии с установкой стентов (рис. 1–4). Двустороннее стентирование было произведено в 3 случаях, одностороннее – в 17. В последующем у всех пациентов отмечалось статистически значимое улучшение эректильной функции по шкале МИЭФ-5 (8–12 баллов до операции и 16–19 баллов после операции) через 1, 3, 6, 12 мес. ($p < 0,05$).

Троим пациентам после эндоваскулярной установки стента в общую подвздошную артерию через 6 мес. был дополнительно выполнен второй этап операции – открытая артериализация глубокой артерии ПЧ через глубокую тыльную вену ПЧ с использованием нижней надчревной артерии слева (операция Michal II в модификации Sharlip или Virag II)

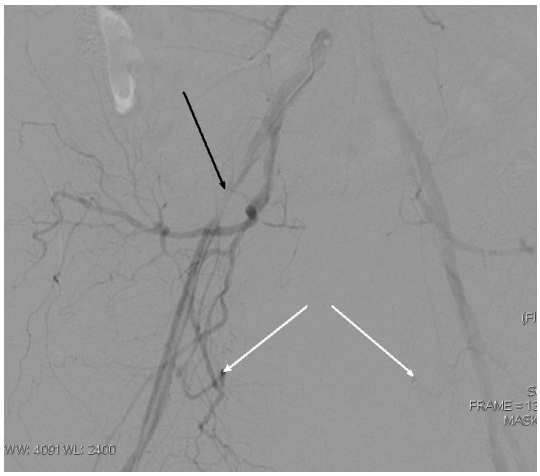


Рис. 1. Ангиограмма ДЦСА подвздошно-бедренных сегментов. Черной стрелкой обозначен критический стеноз правой наружной подвздошной артерии до операции

Fig. 1. Dynamic digital subtraction angiography of the iliac- femoral segments. The black arrow indicates the critical stenosis of the right external iliac artery prior to surgery

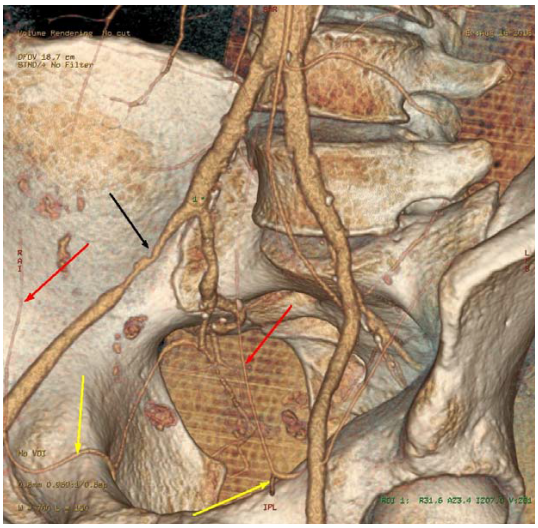


Рис. 2. Реформат Volume Rendering с реконструкцией подвздошно-бедренных сегментов. Черной стрелкой отмечен критический стеноз правой наружной подвздошной артерии, желтыми стрелками – запирательные ветви наружных подвздошных артерий, отходящих едиными устьями с нижними надчревными артериями, красными стрелками – нижние надчревные артерии. МСКТ-ангиография

Fig. 2. Volume Rendering reformat with the reconstruction of the iliac-femoral segments. The black arrow indicates the critical stenosis of the right external iliac artery, the yellow arrows mark the locking branches of the external iliac arteries diverging from the common orifices with the lower epigastric arteries, the red arrows indicate the lower epigastric arteries. Multispiral computer contrast tomographic angiography

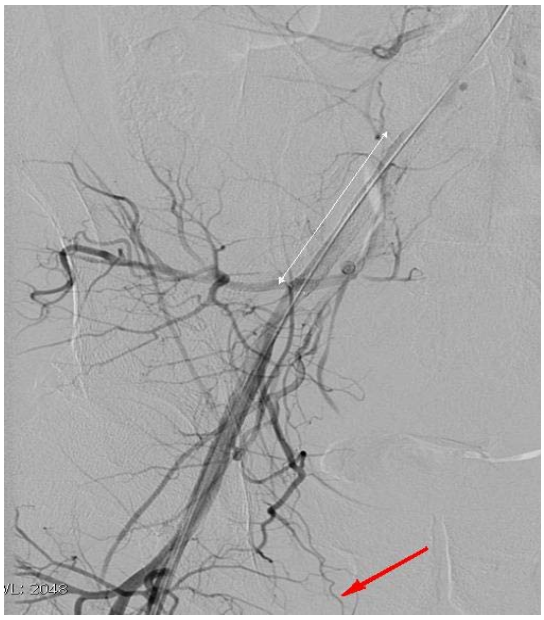


Рис. 3. Ангиограмма ДЦСА правого подвздошно-бедренного сегмента. Белой стрелкой обозначен имплантированный стент, красной стрелкой – коллатеральная ветвь к дистальному сегменту правой ВПА, питающаяся из правой запирательной артерии, отходящей одним стволом с правой нижней надчревной артерией от правой наружной подвздошной артерии

Fig. 3. Dynamic digital subtraction angiography of the right iliac-femoral segment. The white arrow indicates the implanted stent, the red arrow indicates the collateral branch to the distal segment of the right internal sexual artery feeding from the right obturator artery, extending from the one trunk with the right lower epigastric artery from the right external iliac artery

(рис. 5–7). Показанием для второго этапа (открытой реваскуляризации ПЧ) послужила недостаточная артериальная перфузия в одной из сторон ПЧ и сохраняющаяся артериогенная ЭД (эрекция не более ER2 по шкале Юнема при проведении интракавернозной фармакологической пробы). Общий стаж ЭД у этих трех пациентов составлял не более 2 лет, и до операции пациенты принимали ингибиторы фосфодиэстеразы V типа (силденафил), эффект от применения которого не наблюдался («силденафилтолерантность»).

После ангиопластики и стентирования проводилась контрольная ангиография с оценкой результата вмешательства.

По нашим наблюдениям, восстановление адекватного артериального кровотока в одной из половин ПЧ после после эндоваскулярного вмешательства и установки стента в общую подвздошную артерию у троих пациентов (после данным ДС сосудов ПЧ) привело к развитию синдрома артериального «обкрадывания» в сосудах ПЧ через межкавернозные артериальные анастомозы, снижению скоростных показателей кровообращения в глубоких артериях ПЧ и, как следствие, к недостаточной и полноценной эрекции. Указанные гемодинамические изменения после односторонней эндоваскулярной коррекции подвздошных сегментов у пациентов с ЭД наблюдались в том случае, когда с противоположной стороны ВПА не обеспечивала полноценный артериальный приток к ПЧ вследствие наличия в ней стенозов (окклюзий). Указанные изменения в кровообращении подвздошных артериях и сосудах бассейна ВПА были подтверждены трансабдоминальным, трасперинеальным УЗИ и данными МСКТ-ангиографии ВПА. В этой связи возникала необходимость усиления артериального кровотока противоположной стентированию стороны (в трех случаях было выполнено двустороннее эндоваскулярное стентирование подвздошных артерий).

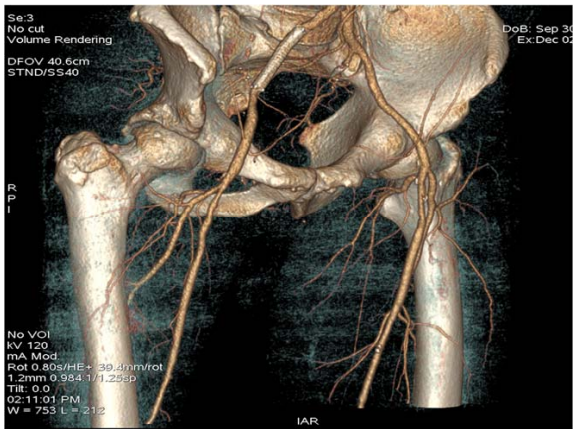



Рис. 4. Реформат Volume Rendering пациента после стентирования и ангиопластики. Стрелкой указан стент в области бифуркации общей подвздошной артерии. МСКТ-ангиограмма

Fig. 4. Volume Rendering of a patient after stenting and angioplasty. The arrow indicates the stent in the common iliac artery bifurcation. Multispiral computer contrast tomographic angiogram

Необходимо отметить, что восстановление артериального кровотока в общей подвздошной артерии эндоваскулярным методом не всегда приво-

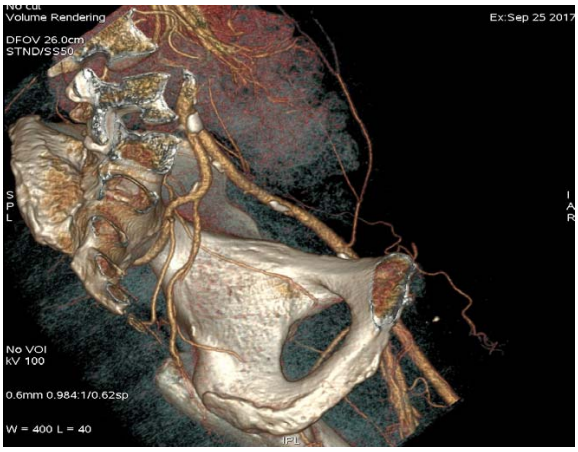



Рис. 5. Реформат Volume Rendering, левая половина таза, атеросклеротическая кальцинированная бляшка общей подвздошной артерии слева, окклюзия ВПА слева после стентирования общей подвздошной артерии справа (пациент – кандидат на открытую реваскуляризацию ПЧ слева). МСКТ-ангиограмма

Fig. 5. Volume Rendering reformat, the left half of the pelvis, the atherosclerotic calcified plaque of the common iliac artery (on the left), the occlusion of the internal genital artery (on the left) after stenting the common iliac artery (on the right). A patient is a candidate for open revascularization of the penis (on the left). Multispiral computer contrast tomographic angiogram

дило, по нашим наблюдениям, к качественному улучшению эрекции в раннем послеоперационном периоде, поскольку операция не носила ультраселективный характер коррекции просвета ВПА и в последней могли быть стенозы и окклюзии, препятствующие нормальному артериальному притоку к дистальным ветвям ВПА, несмотря на восстановление артериального кровотока в ее проксимальном сегменте. Лишь спустя 3–6 мес. после эндоваскулярной интервенции наступало улучшение эректильной функции, в первую очередь за счет развития коллатерального кровотока в ВПА и в бассейне запирательной и наружной половых артерий (*a. obturatoria* и *a. pudenda externa*).

Непосредственный эффект после двухэтапной комбинированной реваскуляризации ПЧ заключался в том, что на 3-и–4-е сутки после операции у пациентов впервые появились спонтанные утренние эрекции. Спустя месяц после операции было проведено контрольное УЗИ, подтвердившее восстановление кровотока в глубоких артериях ПЧ через артериовенозные анастомозы глубокой артерии и глубокой тыльной вены ПЧ. При УЗИ был визуализирован нормально функционирующий артериовенозный анастомоз, адекватная перфузия в глубоких артериях ПЧ. Эректильная функция по шкале МИЭФ-5 у пациентов после двухэтапной комбинированной реваскуляризации ПЧ через 1 мес. после операции составляла 18 баллов. С целью профилактики артериовенозного тромбоза все пациенты в послеоперационном периоде получали ноклауд (цилостазол, Венгрия) 100 мг 2 раза сутки в течение 2 мес.



Рис. 6. Этап мобилизации нижней надчревной артерии справа для реваскуляризации ПЧ

Fig. 6. Mobilization stage of the lower epigastric artery to the right for penis revascularization



Рис. 7. Этап мобилизации тыльной артерии ПЧ справа для реваскуляризации ПЧ (операция Michal II в модификации Sharlip)

Fig. 7. Mobilization stage of the penis dorsal artery (on the right) for penis revascularization (operation Michal II in Sharlip modification)

Парадигма использования рентгенэндоваскулярных методов коррекции артериогенной ЭД заключается в том, что изначально необходимо определить, имеются ли необходимые условия для интервенционной коррекции в случае патологического гемодинамически значимого стенозо-окклюзионного поражения в области подвздошно-бедренных сегментов, или же эндоваскулярные вмешательства на указанных артериях будут технически невыполнимы или малоэффективны. Для этого всем пациентам – кандидатам на рентгенэндоваскулярную коррекцию ЭД в бассейне подвздошно-бедренных сегментов должна быть выполнена на предоперационном этапе МСКТ-ангиография указанных артериальных сегментов в реформате Volume Rendering и 3D MIP с двух сторон. Это исследование позволяет, с нашей точки зрения, оценить степень выраженности стенозо-окклюзионных поражений в подвздошных артериях, определить уровень стеноза (окклюзии) и сторону поражения (справа, слева, с двух сторон) [5, 6, 8].

Применение ДС сосудов ПЧ является важным диагностическим исследованием, которое позволяет оценить перфузионные гемодинамические нарушения (в %) в рассматриваемых артериальных сегментах, оценить состояние ВПА на промежности, оценить протяженность дистального типа стеноза – стенотического поражения ВПА в области *a. penis*, определить тип кровотока в ВПА (магистральный, магистральный измененный, коллатеральный).

В настоящее время инвазивная ангиография не рассматривается нами как метод выбора диагностики стенозо-окклюзионных поражений артерий бассейна ВПА, поскольку наблюдаются серьезные искажения информации при выраженном атеросклерозе подвздошно-бедренных сегментов, а также потенциальные осложнения после инвазивной ангиографии, требующие даже госпитализации для проведения диагностического этапа [17].

Такой подход, на наш взгляд, позволяет четко спланировать объем предстоящей эндоваскулярной реваскуляризации и объективизировать показания к операции с позиций доказательной медицины [10].

Учитывая развитие множества естественных коллатеральных анастомозов в бассейне ВПА при стенозо-окклюзионных поражениях в подвздошных артериях, необходимо принимать во внимание тот факт, что даже начальные проявления ЭД могут соответствовать тяжелым и сложным мультифокальным поражениям указанных артерий, когда эндоваскулярные вмешательства технически невыполнимы. При выраженном патологическом атеросклеротическом поражении подвздошных артерий проведение рентгенэндоваскулярной коррекции невозможно, поэтому в таких случаях встает вопрос об открытой реваскуляризации дистального экстратазового отдела ВПА или о эндофаллопротезировании ПЧ (см. таблицу) [17].

**Рекомендуемые вмешательства в зависимости от клинических проявлений ЭД по шкале МИЭФ-5 (в баллах) и характера поражения подвздошных артерий**

**Recommended interventions depending on the clinical manifestations of the erectile dysfunction on the ICEF-5 scale (in points) and the lesion nature of the iliac arteries**

| Показатель | Отсутствие клинических проявлений или начальная степень нарушения эректильной функции (16–20 баллов МИЭФ) | | | Степень нарушения эректильной функции по шкале МИЭФ-5 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | средняя (11–15 баллов) | | тяжелая (5–10 баллов) |
| Состояние артериального русла подвздошных сосудов | Норма | Монофокальные поражения менее 50–60 % | Моно- или олигофокальные поражения более 70 % | Моно- или олигофокальные поражения более 70 % | Сложные кальцинированные и/или мультифокальные поражения | Сложные, кальцинированные и/или мультифокальные поражения |
| Рекомендуемые вмешательства в зависимости от клинических проявлений и анатомических особенностей | Не показаны | Не показаны | Может быть показано эндоваскулярное вмешательство | Может быть показано эндоваскулярное вмешательство или открытая *bypass*-реваскуляризация | Может быть показана открытая *bypass*-реваскуляризация | Может быть показана открытая *bypass*-реваскуляризация или эндофаллопротезирование |

Для определения показаний к эндоваскулярной коррекции ЭД принципиально важно понимание нормальной, вариантной и патологической рентгенанатомии для верификации бифуркации общей подвздошной артерии, определения варианта ветвления внутренней подвздошной артерии согласно классификации B. Adach и K. Yamaki, верификации ВПА с двух сторон, а также вариантов сформировавшегося коллатерального тазового кровотока у каждого пациента – кандидата на эндоваскулярную реваскуляризацию [15, 16, 18, 19].

После этого решается вопрос о виде эндоваскулярного вмешательства: прямая реваскуляризация – вмешательство на общей подвздошной и/или внутренней подвздошной артерии с одной и/или двух сторон; прямая селективная реваскуляризация – вмешательство на внутренней(их) половой(ых) артерии(ях); непрямая реваскуляризация – вмешательство на артериях, участвующих в значимом коллатеральном тазовом кровотоке (чаще всего это наружная подвздошная артерия или глубокая бедренная артерия).

В ходе работы нами установлено, что при тяжелых поражениях ветвей внутренней подвздошной артерии вплоть до окклюзии устья ВПА с двух сторон верификация артериальных стволов была серьезно затруднена. Значительные сложности в диагностике варианта ветвления внутренней подвздошной артерии при анализе ДЦСА были выявлены при наличии раннего деления внутренней подвздошной артерии на основные ветви (тип III по классификации B. Adachi) либо при отхождении общего ствола с дальнейшим его ветвлением на верхнюю и нижнюю ягодичные артерии, а также ВПА (тип IV по классификации B. Adachi), составляющих вместе группу C по классификации K. Yamaki. Указанные изменения значительно затрудняли эндоваскулярное вмешательство, вплоть до невозможности его выполнения [17].

**Заключение.** Рентгенэндоваскулярная коррекция стенозо-окклюзионных поражений наружных и внутренних подвздошных артерий эффективно улучшает кровоток как в магистральных артериях, так и в коллатеральных артериальных притоках к ПЧ.

Патологические изменения в сосудах бассейна внутренних подвздошных артерий и ВПА должны учитываться для определения тактики реконструктивных вмешательств на магистральных артериях подвздошно-бедренных сегментов. В ряде случаев возможно выполнение комбинированной реваскуляризации ПЧ при артериогенной ЭД как путем выполнения эндоваскулярной коррекции, так и путем открытого артериального шунтирования.

Принципиально важным является тот факт, что выполнение селективных и суперселективных эндоваскулярных вмешательств на ВП как наиболее эффективных и таргетных возможно на ранних стадиях патологических изменений в указанной артерии при атеросклерозе, когда наблюдаются непротяженные моностенозы.

Вероятно, для достижения максимального эффекта от интервенционного вмешательства предпочтение следует отдать локальным моностенозам бассейна ВПА и подвздошных артерий, что клинически может соответствовать так называемым ранним «силденафилтолерантным» формам артериогенной ЭД.

В этой связи эндоваскулярные интервенционные вмешательства на артериях бассейна ВПА должны иметь четкие показания, а отбор пациентов-кандидатов должен проводиться после тщательного комплексного предоперационного обследования.

Комбинированные реваскуляризирующие операции на артериях ПЧ (эндоваскулярные и открытые *bypass*) позволяют обеспечить адекватную перфузию артериальной крови к ПЧ в условиях стенозо-окклюзионных поражений артерий бассейна ВПА на фоне атеросклероза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. Андрология : мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы : пер. с англ. / под ред. Э. Нишлаг, Г. М. Бере. – М. : Мед. информ. агентство, 2005. – 551 с.

2. Импотенция : интегрированный подход к клинической практике : пер. с англ. / Дж. Банкрофт [и др.] ; под ред. А. Грегуара, Дж. П. Прайора. – М : Медицина, 2000. – 236 с.

3. Male Sexual Dysfunction [Electronic resource] // European Association of Urology. – Mode of access : http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3. – Date of access : 15.01.2018.

4. Moncada, I. Complications of Surgery for Erectile Dysfunction ESU organized Course Management of surgical complications in urology / I. Moncada // XIII съезд и XVII конгресс Российского общества урологов, 110 лет Российскому обществу урологов (Москва, 08–10 нояб. 2017 г.) : материалы конгресса / Рос. о-во урологов. – М., 2017. – С. 34–41.

5. Жуков, О. Б. Рентгенэндоваскулярные методы лечения васкулогенной эректильной дисфункции / О. Б. Жуков, С. Н. Щербинин, В. А. Уколов // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 67–73.

6. Динамическая мультиспиральная компьютерная контрастная ангиография внутренней половой артерии – инновационный метод диагностики артериогенной эректильной дисфункции / Э. А. Повелица [и др.] // Инновационные технологии в медицине. – 2017. – № 3. – С. 155–166.

7. Feasibility of multi-slice computed tomography in the diagnosis of arteriogenic erectile dysfunction / Y. Kawanishi [et al.] // BJU Intern. – 2001. – Vol. 88, N 4. – P. 390–395. https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02316.x

8. Современные методы диагностики сосудистой формы эректильной дисфункции / Э. А. Повелица [и др.] // Медицина. – 2016. – № 1. – С. 34–40.

9. Radiologic anatomy of arteriogenic erectile dysfunction / J. A. Pereira [et al.] // Acta Med. Port. – 2013. – Vol. 26, N 3. – P. 219–225.

10. Ультразвуковое исследование внутренней половой артерии трансперинеальным доступом при артериогенной эректильной дисфункции / Э. А. Повелица [и др.] // Урология. – 2017. – № 4. – С. 55–61.

11. Кызласов, П. С. Реваскуляризация полового члена – современный подход / П. С. Кызласов, А. Н. Абдулхамидов // Эксперим. и клин. урология. – 2014. – № 3. – С. 66–68.

12. Реваскуляризация полового члена с использованием лапароскопической методики забора нижней эпигастральной артерии / П. Кызласов [и др.] // Урология. – 2017. – № 3. – С. 84–85.

13. Zotarolimus-eluting peripheral stents for the treatment of erectile dysfunction in subjects with suboptimal response to phosphodiesterase-5 inhibitors / J. H. Rogers [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, N 25. – P. 2618–2627. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1016

14. Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction / E. D. Kim [et al.] // Asian J. Androl. – 2015. – Vol. 17, N 1. – P. 40–43. https://doi.org/10.4103/1008-682x.143752

15. Adachi, B. Das Arterien System der Japaner : in 2 Bd. / B. Adachi, K. Hasebe, K. Daigaku. – Kyoto : Kaiserlich-Japanischen Universität zu Kyoto, 1928. – Bd. 1. – 440 S.

16. A statistical study of the branching of the human internal iliac artery / K.-I. Yamaki [et al.] // Kurume Med. J. – 1998. – Vol. 45, N 4. – P. 333–340. https://doi.org/10.2739/kurumemedj.45.333

17. Клиническая оценка вариантов ветвления внутренней подвздошной артерии при проведении рентгенологических методов исследования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / А. Быстренков [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 2. – С. 41–49.

18. Tubbs, R. S. Bergman's comprehensive encyclopedia of human anatomic variation / R. S. Tubbs, M. S. Mohammadali, L. Marios. – New Jersey : John Wiley & Sons, 2016. – 1456 p.

19. Variations of the internal pudendal artery as a congenital contributing factor to age at onset of erectile dysfunction in Japanese / Y. Kawanishi // BJU Intern. – 2008. – Vol 101, N 5. – P. 581–587. https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2007.07284.x

## References

1. Nieschlag E., Behre H. M. (eds.). *Andrology: male reproductive health and disfunction. 2nd ed.* Berlin, Heidelberg, 2001. 551 p. (Russ. ed.: *Andrologiya: muzhskoe zdorov'e i disfunktsiya reproduktivnoi sistemy.* Moscow, Medical Information Agency Publ., 2005. 551 p.).

2. Gregoire A., Pryor J. P. (eds.). *Impotence: An Integrated Approach to Clinical Practice.* New York, Churchill Livingstone. 231 p. (Russ. ed.: *Impotentsiya: integrirovannyi podkhod k klinicheskoi praktike.* Moscow, Meditsina Publ., 2000. 236 p.).

3. Male Sexual Dysfunction. *European Association of Urology.* Available at: http:// http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3 (accessed 15.01.2018).

4. Moncada I. Complications of Surgery for Erectile Dysfunction ESU organized Course Management of surgical complications in urology. *XIII s'ezd i XVII kongress Rossiiskogo obshchestva urologov, 110 let Rossiiskomu obshchestvu urologov (Moskva, 08–10 noyabrya 2017 goda): materialy kongressa* [XIII Congress and XVII Congress of the Russian Society of Urology, 110 years to the Russian Society of Urology (Moscow, November 08–10, 2017): Congress materials]. Moscow, pp. 34–41.

5. Zhukov O. B., Shcherbinin C. H., Ukolov V. A. X-ray endovascular methods of treatment of vasculogenic erectile dysfunction. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*, 2014, vol. 15, no. 3, pp. 67–73 (in Russian).

6. Povelitsa E. A., Dosta N. I., Bystrenkov A. V., Domantsevich V. A., Nitkin D. M., Shesternya A. M., Sosnovskaya A. S. Dynamic multispiral computer contrast angiography of an internal pudendal artery – an innovative diagnostic method of arteriogenny erectile dysfunction. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine* [Innovative technologies in medicine], 2017, no. 3, pp. 155–166 (in Russian).

7. Kawanishi Y., Lee K. S., Kimura K., Kojima K., Yamamoto A., Numata A. Feasibility of multi-slice computed tomography in the diagnosis of arteriogenic erectile dysfunction. *BJU International*, 2001, vol. 88, no. 4, pp. 390–395. https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02316.x

8. Povelitsa E. A., Dosta N. I., Domantsevich V. A., Grakhovskii S. Yu., Filyustin A. E., Anichkin V. V., Nitkin D. M., Shesternya A. M. Modern diagnostic methods of a vascular form of erectile dysfunction. *Meditsina* [Medicine], 2016, no. 1, pp. 34–40 (in Russian).

9. Pereira J. A., Bilhim T., Rio Tinto H., Fernandes L., Martins P. J., Goyri-O'Neill J. Radiologic anatomy of arteriogenic erectile dysfunction. *Acta Médica Portuguesa*, 2013, vol. 26, no. 3, pp. 219–225.

10. Povelitsa E. A., Dosta N. I., Parkhomenko O. V., Nitkin D. M., Shesternya A. M., Anichkin V. V. Ultrasound examination of an internal sexual artery transperineal access at arteriogenny erectile dysfunction. *Urologiya* [Urology], 2017, no. 4, pp. 55–61 (in Russian).

11. Kyzlasov P. S., Abdulkhamidov A. N. Penis revascularization – modern approach. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* [Experimental and clinical urology], 2014, no. 3, pp. 66–68 (in Russian).

12. Kyzlasov P. S., Abdulkhamidov A. N., Sergeev V., Bokov A. I., Volodin D. I., Zabelin M. V. Penis revascularization with use of a laparoscopic technique of a harvesting of the lower epigastric artery. *Urologiya* [Urology], 2017, no. 3, pp. 84–85 (in Russian).

13. Rogers J. H., Goldstein I., Kandzari D. E., Köhler T. S., Stinis C. T., Wagner P. J., Popma J. J., Jaff M. R., Rocha-Singh K. J. Zotarolimus-eluting peripheral stents for the treatment of erectile dysfunction in subjects with suboptimal response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, vol. 60, no. 25, pp. 2618–2627. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1016

14. Kim E. D., Owen R. C., White G. S., Elkelany O. O., Rahnema C. D. Endovascular treatment of vasculogenic erectile dysfunction. *Asian Journal of Andrology*, 2015, vol. 17, no. 1, pp. 40–43. https://doi.org/10.4103/1008-682x.143752

15. Adachi B., Hasebe K., Daigaku K. *Das Arterien System der Japaner. Bd. 1.* Kyoto, Kaiserlich-Japanischen Universität zu Kyoto, 1928. 440 S. (in German).

16. Yamaki K.-I., Saga T., Doi Y., Aida K., Yoshizuka M. A statistical study of the branching of the human internal iliac artery. *Kurume Medical Journal*, 1998, vol. 45, no. 4, pp. 333–340. https://doi.org/10.2739/kurumemedj.45.333

17. Bystrenkov A., Povelitsa E., Serdyuchenko N., Dosta N., Nitkin D. Clinical assessment of options of branching of an internal ileal artery when carrying out radiological methods of a research at patients with a multifocal atherosclerosis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 2, pp. 41–49 (in Russian).

18. Tubbs R. S., Shoja M. M., Loukas M. *Bergman's comprehensive encyclopedia of human anatomic variation*. New Jersey, John Wiley & Sons, 2016. 1456 p.

19. Kawanishi Y., Muguruma H., Sugiyama H., Kagawa J., Tanimoto S., Yamanaka M., Kojima K., Numata A., Kishimoto T., Nakanishi R., Kanayama H. Variations of the internal pudendal artery as a congenital contributing factor to age at onset of erectile dysfunction in Japanese. *BJU International*, 2008, vol. 101, no. 5, pp. 581–587. https://doi org/10.1111/j.1464-410x.2007.07284.x

## Информация об авторах

*Повелица Эдуард Анатольевич* – канд. мед. наук, врач-уролог. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: povelitsaed@gmail.com

*Быстренков Александр Владимирович.* – врач эндоваскулярный хирург. Гомельская областная клиническая больница (ул. Братьев Лизюковых, 5, г. Гомель, Республика Беларусь).

*Подгайский Владимир Николаевич* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь).

*Пархоменко Ольга Викторовна* – врач ультразвуковой диагностики. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель, Республика Беларусь).

*Доста Николай Иванович* – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь).

*Шестерня Александр Михайлович* – врач-хирург. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель, Республика Беларусь).

## Information about the authors

*Eduard A. Povelitsa* – Ph. D. (Med.), urologist. Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology (290, Iliich Str., 246040, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: povelitsaed@gmail.com

*Alexandr V. Bystrenkov* – endovascular surgeon. Gomel Regional Clinical Hospital (5, Lizyukov Brothers Str., Gomel, Republic of Belarus).

*Vladimir N. Podgaiski* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus).

*Olga V. Parhomenko* – ultrasound doctor. Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology (290, Iliich Str., 246040, Gomel, Republic of Belarus).

*Nikolai I. Dosta* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus).

*Alexandr M. Shesternja* – surgeon. Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology (290, Iliich Str., 246040, Gomel, Republic of Belarus).

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.831-053/31
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-88-92

Поступила в редакцию 21.05.2018
Received 21.05.2018

**М. Г. Девялтовская**

*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь*

# ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

**Аннотация.** Проведен корреляционный анализ связей между структурными изменениями головного мозга и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к растворимому кальций-связывающему белку нервной ткани S100 в сыворотке крови 318 детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга. Установлены прямые сопряженности между структурной патологией головного мозга, представленной кистозно-атрофическими изменениями, кальцинатами, глиозом в веществе головного мозга, перивентрикулярной лейкомаляцией, перивентрикулярными кистами, расширением желудочковой системы, врожденными пороками развития головного мозга, и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к белку S100 в сыворотке крови детей в возрасте 3, 6, 9, 12 мес. Концентрация идиотипических и антиидиотипических антител к белку нервной ткани S100 в сыворотке крови отражает выраженность деструктивных процессов в веществе головного мозга.

Установлено, что аутоиммунные процессы являются одним из механизмов, приводящих к структурным повреждениям головного мозга у детей с неблагоприятными пре- и перинатальными факторами.

**Ключевые слова:** антитела, белок S100, врожденные пороки развития, глиоз, головной мозг, дети, желудочковая система, кальцинаты, кистозно-атрофические изменения, перивентрикулярная лейкомаляция, пре- и перинатальное поражение

**Для цитирования:** Девялтовская, М. Г. Звенья патогенеза пре- и перинатального поражения головного мозга у детей / М. Г. Девялтовская // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 88–92. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-88-92

**M. G. Devyaltovskaya**

*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Republic of Belarus*

## LINKS OF PATHOGENESIS OF PRE- AND PERINATAL DAMAGE OF THE CHILDREN'S BRAIN

**Abstract.** A correlation analysis was made of the relationships between the structural changes in the brain and the content of idiotypic, anti-idiotypic antibodies to the soluble calcium-binding protein of the nervous tissue S100 in the serum of 318 children of the first year of life with consequences of pre- and perinatal brain damage. We established the conjugation between the structural pathology of the brain, represented by cystic-atrophic changes, calcifications, glia in the brain substance, periventricular leukomalacia, periventricular cysts, expansion of the ventricular system, congenital malformations of the brain, and the content of idiotypic, anti-idiotypic antibodies to the S100 protein in the serum blood of children 3, 6, 9, 12 months old. The concentration of idiotypic and anti-idiotypic antibodies to the protein of the nervous tissue S100 in the serum reflects the severity of destructive processes in the brain substance.

Autoimmune processes are one of the mechanisms that lead to the structural damage to the brain in children with adverse pre- and perinatal factors.

**Keywords:** antibodies, protein S100, congenital malformations, glia, brain, children, ventricular system, calcifications, periventricular cysts, pre- and perinatal damage

**For citation:** Devyaltovskaya M. G. Links of pathogenesis of pre- and perinatal damage of the children's brain. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 88–92 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-88-92

**Введение.** Важнейшая задача современной медицины и детской неврологии – предотвращение детской инвалидности, уменьшение количества и тяжести последствий поражения центральной нервной системы внутриутробно, в интранатальном или раннем неонатальном периоде. Универсальным фактором, повреждающим ткани головного мозга, является гипоксия плода и новорожденного [1–3]. Пре- и перинатальное поражение головного мозга реализуется в неонатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) [4]. ГИЭ умеренной или тяжелой

© Девялтовская М. Г., 2019

степени приводит к высокому риску смертности, инвалидности, моторным и сенсорным нарушениям [5–7]. Дети, перенесшие ГИЭ, имеют риск когнитивного дефицита даже при отсутствии двигательных расстройств [8]. В школьном возрасте у них наблюдаются дисфункция мелкой моторики и поведенческие отклонения [8]. К двухлетнему возрасту у детей с гестационным возрастом более 35 недель с ГИЭ тяжелой или умеренной степени смертность и инвалидность составили 62 %, частота детского церебрального паралича – 30 % [6].

Исследование патогенетических и патофизиологических механизмов формирования психоневрологических нарушений у детей, центральная нервная система которых подверглась воздействию гипоксических и инфекционных факторов внутриутробно, в интранатальном или раннем неонатальном периоде, является основой для разработки и внедрения в клиническую практику максимально эффективных методов лечения и абилитации/реабилитации пациентов с указанной патологией.

Цель исследования – выявить взаимосвязи между структурными изменениями головного мозга и содержанием антител к нейроспецифическому белку S100 в сыворотке крови детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга.

**Объекты и методы исследования.** Объектами исследования являлись 318 детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга, с неврологическими нарушениями различной степени выраженности. Диагноз «Детский церебральный паралич» и высокий риск его формирования имели 208 младенцев. Неврологические нарушения легкой и средней степени выраженности наблюдались у 110 пациентов с диагнозом «Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития». Получены письменные согласия законных представителей детей на участие в исследовании. В исследование не вошли пациенты с генетическими и хромосомными болезнями.

Детей обследовали в возрасте 3, 6, 9, 12 мес. Предметом исследования явились структуры головного мозга и содержание идиотипических (АТ1) и антиидиотипических (АТ2) антител к растворимому кальций-связывающему белку нервной ткани S100 в сыворотке крови. Исследование антител к белку S100 проводили на иммуноферментном анализаторе Tecan (Швейцария) с использованием набора реагентов для полуколичественного определения антител к нейроантигенам в сыворотке крови «ИФА-НЕЙРО-АТ» [9]. Для исследования структур головного мозга применяли нейросонографию (НСГ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Полученные результаты обрабатывали с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 и программы Microsoft Excel Office 2010. Использовали параметрические и непараметрические методы статистики. Взаимосвязи между изучаемыми признаками выявляли при помощи метода Спирмена с вычислением коэффициента корреляции ($r_s$). При $r_s \leq 0{,}43$ корреляционные связи оценивали как слабые, при $r_s = 0{,}44–0{,}74$ – как средней степени выраженности, при $r_s \geq 0{,}75$ – как сильные [10, 11].

**Результаты и их обсуждение.** Проведен корреляционный анализ связей между структурными изменениями головного мозга и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к растворимому кальций-связывающему белку нервной ткани S100 в сыворотке крови детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга.

Результаты корреляционного анализа связей между структурными изменениями головного мозга и уровнями АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови детей в возрасте 3 и 6 мес. представлены в табл. 1.

Наиболее выраженные прямые корреляционные связи обнаружены между уровнями АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови и кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга у детей в возрасте 3 мес. ($r_s = 0{,}581$, $p < 0{,}001$; $r_s = 0{,}580$, $p < 0{,}001$ соответственно) и 6 мес. ($r_s = 0{,}582$, $p < 0{,}001$; $r_s = 0{,}589$, $p < 0{,}001$ соответственно). Второе место по степени значимости занимают прямые сопряженности между перивентрикулярной лейкомаляцией и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови у 3-месячных младенцев ($r_s = 0{,}481$, $p < 0{,}001$; $r_s = 0{,}485$, $p < 0{,}001$ соответственно); между перивентрикулярными кистами и содержанием АТ1,

АТ2 к белку S100 в сыворотке крови у 6-месячных младенцев ($r_s$ = 0,524, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,533, $p$ < 0,001 соответственно). Третье место принадлежит корреляционным связям между кальцинатами в веществе головного мозга и концентрацией АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови пациентов в возрасте 3 мес. ($r_s$ = 0,394, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,370, $p$ < 0,001 соответственно) и 6 мес. ($r_s$ = 0,424, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,437, $p$ < 0,001 соответственно). Выявлены прямые сопряженности между расширением желудочковой системы и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови обследуемых детей в возрасте 3 мес. ($r_s$ = 0,370, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,378, $p$ < 0,001 соответственно) и 6 мес. ($r_s$ = 0,364, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,394, $p$ < 0,001 соответственно).

Таблица 1. **Коэффициенты корреляции между структурными изменениями головного мозга и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови обследуемых детей в возрасте 3 и 6 мес.**

Table 1. **Correlation coefficients between the structural changes in the brain and the content of AT1, AT2 to the S100 protein in the blood serum of the examined children 3 and 6 months old**

| Характер изменений | Содержание идиотипических антител (АТ1) и антиидиотипических антител (АТ2) к белку S100 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | у детей в возрасте 3 мес. | | у детей в возрасте 6 мес. | |
| | АТ1 | АТ2 | АТ1 | АТ2 |
| Кистозно-атрофические изменения в веществе головного мозга | $r_s$ = 0,581 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,580 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,582 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,589 $p$ < 0,001 |
| Перивентрикулярная лейкомаляция/перивентрикулярные кисты | $r_s$ = 0,481 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,485 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,524 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,533 $p$ < 0,001 |
| Кальцинаты в веществе головного мозга | $r_s$ = 0,394 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,370 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,424 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,437 $p$ < 0,001 |
| Глиоз в веществе головного мозга | $r_s$ = 0,258 $p$ < 0,01 | $r_s$ = 0,245 $p$ < 0,01 | $r_s$ = 0,319 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,281 $p$ < 0,001 |
| Врожденные пороки развития головного мозга | $r_s$ = 0,331 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,320 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,313 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,321 $p$ < 0,001 |
| Расширение желудочковой системы | $r_s$ = 0,370 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,378 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,364 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,394 $p$ < 0,001 |

Выполнен корреляционный анализ ассоциаций между структурной патологией головного мозга и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови обследуемых младенцев в возрасте 9 и 12 мес. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2. **Коэффициенты корреляции между структурными изменениями головного мозга и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови обследуемых детей в возрасте 9 и 12 мес.**

Table 2. **Correlation coefficients between the structural changes in the brain and the content of AT1, AT2 to the S100 protein in the blood serum of the children 9 and 12 months old**

| Характер изменений | Содержание идиотипических антител (АТ1) и антиидиотипических антител (АТ2) к белку S100 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | у детей в возрасте 9 мес. | | у детей в возрасте 12 мес. | |
| | АТ1 | АТ2 | АТ1 | АТ2 |
| Кистозно-атрофические изменения в веществе головного мозга | $r_s$ = 0,624 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,616 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,629 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,659 $p$ < 0,001 |
| Перивентрикулярные кисты | $r_s$ = 0,358 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,365 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,416 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,420 $p$ < 0,001 |
| Кальцинаты в веществе головного мозга | $r_s$ = 0,422 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,439 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,416 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,418 $p$ < 0,001 |
| Глиоз в веществе головного мозга | $r_s$ = 0,447 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,416 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,372 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,380 $p$ < 0,001 |
| Врожденные пороки развития головного мозга | $r_s$ = 0,329 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,324 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,366 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,396 $p$ < 0,001 |
| Расширение желудочковой системы | $r_s$ = 0,301 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,348 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,347 $p$ < 0,001 | $r_s$ = 0,384 $p$ < 0,001 |

Коэффициенты корреляции Спирмена, представленные в табл. 2, свидетельствуют об усилении прямых корреляционных связей между кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови; между глиозом и уровнями АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови у пациентов в возрасте 9 мес. по сравнению с возрастом 3 и 6 мес. Констатируются положительные корреляционные связи между кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга и концентрациями АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови 9-месячных ($r_s$ = 0,624, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,616, $p$ < 0,001 соответственно) и 12-месячных детей ($r_s$ = 0,629, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,659, $p$ < 0,001 соответственно). Прослеживаются прямые сопряженности между перивентрикулярными кистами и концентрациями АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови младенцев в возрасте 9 и 12 мес. ($p$ < 0,001). Обращают на себя внимание положительные ассоциации между наличием кальцинатов в веществе головного мозга и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови младенцев в возрасте 9 мес. ($r_s$ = 0,422, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,439, $p$ < 0,001 соответственно) и 12 мес. ($r_s$ = 0,416, $p$ < 0,001; $r_s$ = 0,418, $p$ < 0,001 соответственно). Интерес представляет усиление зависимости между глиозом в веществе головного мозга и концентрациями АТ1 и АТ2 в сыворотке крови 9- и 12-месячных возрасте детей по сравнению с более ранними возрастными периодами ($p$ < 0,001).

Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой зависимости между структурными изменениями головного мозга и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к белку S100 в сыворотке крови младенцев первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения центральной нервной системы [3]. Неблагоприятные факторы беременности, родов, раннего неонатального периода могут непосредственно повреждать вещество головного мозга [3]. В результате избыточное количество белка S100 поступает в кровь и вызывает образование повышенного количества идиотипических антител [12–14]. Для нейтрализации избыточного количества идиотипических антител увеличивается продукция антиидиотипических антител, запускаются аутоиммунные процессы, результатом которых является образование избыточного количества антител к собственному белку S100 нервной ткани [3].

## Выводы

1. Установлены прямые сопряженности между структурной патологией головного мозга, представленной кистозно-атрофическими изменениями, кальцинатами, глиозом в веществе головного мозга, перивентрикулярной лейкомаляцией, перивентрикулярными кистами, расширением желудочковой системы, врожденными пороками развития головного мозга, и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к белку S100 в сыворотке крови детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга в возрасте 3, 6, 9, 12 мес.

2. Концентрация идиотипических и антиидиотипических антител к белку нервной ткани S100 в сыворотке крови отражает выраженность деструктивных процессов в веществе головного мозга.

3. Аутоиммунные процессы являются одним из механизмов, приводящих к структурным повреждениям головного мозга у детей с неблагоприятными пре- и перинатальными факторами.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. Жарнильская, Е. Л. Становление высших мозговых функций у детей раннего возраста, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Е. Л. Жарнильская ; Перм. гос. мед. акад. им. Е. А. Вагнера. – Пермь, 2012. – 24 с.

2. Смирнов, И. Е. Перинатальные гипоксические поражения головного мозга у детей / И. Е. Смирнов, В. А. Иванов, Р. С. Зайниддинова // Рос. педиатр. журн. – 2011. – № 3. – С. 23–28.

3. Девялтовская, М. Г. Последствия пре- и перинатального поражения головного мозга у детей / М. Г. Девялтовская. – Минск : Изд. центр БГУ, 2015. – 210 с.

4. Kurinczuk, J. J. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy / J. J. Kurinczuk, M. White-Koning, N. Badawi // Early Hum. Dev. – 2010. – Vol. 86, N 6. – P. 329–338. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010

5. Шанько, Г. Г. Диагностика и лечение энцефалопатии новорожденного : учеб.-метод. пособие / Г. Г. Шанько. – Минск : Белорус. мед. акад. последиплом. образования, 2012. – 40 с.

6. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, N 22. – P. 2085–2092. https://doi.org/10.1056/nejmoa1112066

7. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / S. Shankaran [et al.] // J. Pediatr. – 2012. – Vol. 160, N 4. – P. 567–572.e3. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.018

8. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review / M. van Handel [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 166, N 7. – P. 645–654. https://doi.org/10.1007/s00431-007-0437-8

9. Инструкция по применению набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и анти-идиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови (ИФА-НЕЙРО-АТ) / сост. : С. Г. Морозов, Б. Б. Гнеденко. – Минск, 2004. – 10 с.

10. Крамер, Д. Математическая обработка данных в социальных науках: современные методы : учеб. пособие / Д. Крамер. – М. : Академия, 2007. – 288 с.

11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных : применение пакета приклад. прогр. STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

12. Полетаев, А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология : избр. лекции / А. Б. Полетаев. – М. : МИА, 2007. – 180 с.

13. Албагачиева, Д. И. Проапоптотические факторы в структуре патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных детей : автореф. дис. … канд. мед. наук : 14.00.11 / Д. И. Албагачиева ; Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2010. – 31 с.

14. Нейроспецифические биомаркеры в диагностике последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни / И. Е. Смирнов [и др.] // Рос. педиатр. журн. – 2011. – № 2. – С. 4–7.

## References

1. Zharnyl'skaya Ye. L. *The formation of higher cerebral functions in infants who have undergone perinatal hypoxic-ischemic brain injury.* Abstract of Ph. D. diss. Perm', 2012. 24 p. (in Russian).

2. Smirnov I. E., Ivanov V. A., Zainiddinova R. S. Perinatal hypoxic lesions of the brain in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal = Russian Pediatric Journal*, 2011, no. 3, pp. 23–28 (in Russian).

3. Devyaltovskaya M. G. *Consequences of pre- and perinatal brain damage in children*. Minsk, Publishing Center of the Belarusian State University, 2015. 210 p. (in Russian).

4. Kurinczuk J. J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, 2010, vol. 86, no. 6, pp. 329–338. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010

5. Shan'ko G. G. *Diagnosis and treatment of newborn encephalopathy.* Minsk, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 2012. 40 p. (in Russian).

6. Shankaran S., Pappas A., McDonald S. A., Vohr B. R., Hintz S. R., Yolton K. [et al.]. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 366, no. 22, pp. 2085–2092. https://doi.org/10.1056/nejmoa1112066

7. Shankaran S., Laptook A. R., Tyson J. E., Ehrenkranz R. A., Bann C. M., Das A. [et al.]. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Pediatrics*, 2012, vol. 160, no. 4, pp. 567–572.e3. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.018

8. van Handel M., Swaab H., de Vries L. S., Jongmans M. J. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European Journal of Pediatrics*, 2007, vol. 166, no. 7, pp. 645–654. https://doi.org/10.1007/s00431-007-0437-8

9. Morozov S. G., Gnedenko B. B. *Instructions for the use of a reagent kit for semi-quantitative determination of idiotypic and anti-idiotypic antibodies to neuroantigens in the blood serum (ELISA-NEURO-AT).* Minsk, 2004. 10 p. (in Russian).

10. Kramer D. *Mathematical processing of data in social sciences: modern methods*. Moscow, Akademiya Publ., 2007. 288 p. (in Russian).

11. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data: STATISTICA. Moscow, MediaSfera Publ., 2006. 312 p. (in Russian).

12. Poletaev A. B. *Clinical and laboratory immunology*. Moscow, MIA Publ., 2007. 180 p. (in Russian).

13. Albagachieva D. I. *Pro-apoptotic factors in the pathogenesis of hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in newborn infants*. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2010. 31 p. (in Russian).

14. Smirnov I. E., Ivanov V. A., Kucherenko A. G., Akoev Yu. S., Zainiddinova R. S., Rovenskaya Yu. V. Neuro-specific biomarkers in the diagnosis of the effects of perinatal lesions of the nervous system in children of the first year of life. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian journal of pediatrics], 2011, no. 2, pp. 4–7 (in Russian).

## Информация об авторе

*Девялтовская Маргарита Георгиевна* – д-р мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66/8, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: margo-medical@tut.by

## Information about the author

*Margarita G. Devyaltovskaya* – D. Sc. (Med.), Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Orlovskaya Str., 66/8, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: margo-medical@tut.by

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616-001.3-08-039.74
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-93-98

Поступила в редакцию 08.10.2018
Received 08.10.2018

**Е. В. Романовский[1], А. Н. Волошенюк[1], Н. С. Сердюченко[2]**

*[1]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*
*[2]Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

# ОПЫТ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ НА РАННЕМ ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

**Аннотация.** Изучены данные 248 лиц с тяжелыми механическими повреждениями, поступивших в учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска, за 2014 г. В ходе исследования определены как положительные, так и требующие доработки проблемные моменты, связанные с организацией оказания помощи пострадавшим с тяжелой механической травмой и их лечением на раннем госпитальном этапе.

**Ключевые слова:** тяжелая механическая травма, организация медицинской помощи, шкала оценки тяжести травмы ISS

**Для цитирования:** Романовский, Е. В. Опыт оказания неотложной помощи при тяжелой механической травме на раннем госпитальном этапе / Е. В. Романовский, А. Н. Волошенюк, Н. С. Сердюченко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 93–98. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-93-98

**E. V. Romanovskiy[1], A. N. Voloshenyuk[1], N. S. Serdyuchenko[2]**

*[1]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus*
*[2]Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

## EXPERIENCE OF PROVIDING EMERGENCY ASSISTANCE IN CASE OF SEVERE MECHANICAL TRAUMA AT AN EARLY HOSPITAL STAGE

**Abstract.** The data on 248 victims with severe mechanical injuries admitted to the health care facility “Emergency Hospital” in Minsk for 2014 were examined. In the course of the study, positive and problematic issues were identified that required a further development in the organization of care and treatment of victims with severe mechanical trauma at an early hospital stage.

**Keywords:** severe mechanical trauma, organization of medical care, scale assessing the ISS severity

**For citation:** Romanovskiy E. V., Voloshenyuk A. N., Serdyuchenko N. S. Experience of providing emergency assistance in case of severe mechanical trauma at an early hospital stage. *Vestsi Natsyyanal’nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 93–98 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-93-98

**Введение.** Интенсивный рост транспортного и производственного травматизма, а также возросшее количество природных и техногенных катастроф существенно изменили структуру механических повреждений [1–4]. Основную их часть составляют тяжелые механические травмы, при лечении которых определить тип повреждения (опорно-двигательный аппарат или внутренние органы) практически невозможно [3–7]. К тому же специфической особенностью повреждений различных локализаций при сочетанной травме является синдром взаимного отягощения, обусловленный синергическим взаимодействием патогенетических механизмов, которые связаны с повреждением органов и систем, относящихся к разным анатомическим областям, ноцицептивной патологической импульсацией, множеством источников кровотечения и очагов деструкции тканей [4–8]. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении сочетанных травм, госпитальная летальность при них остается высокой, составляя, по данным разных авторов, от 20 до 60 % [2, 3, 7, 9].

При бессистемном подходе, возможна ситуация, когда у пациента, поступившего в приемное отделение без сознания и с тяжелой механической травмой, травматолог автоматически начинает лечить скелетную травму, хирург – травму груди и живота, а в результате раненый погибает из-за проблем с дыханием, вызванных тяжелой черепно-мозговой травмой [3, 8, 10].

© Романовский Е. В., Волошенюк А. Н., Сердюченко Н. С., 2019

Поэтому важное значение имеют тактика оказания медицинской помощи, состав членов команды и согласованность их действий. Состав бригады должен быть оптимальным и адекватным для оказания помощи пострадавшим с тяжелой механической травмой. Как правило, в бригаду должны входить: анестезиолог-реаниматолог, хирург, травматолог, медицинская сестра-анестезист, медицинская сестра операционная.

Основным условием успеха в лечении пострадавших с тяжелой механической травмой является четкая, слаженная работа, последовательность оказания медицинской помощи при выполнении диагностических и лечебных мероприятий.

Цель исследования – провести анализ и оценить качество оказания медицинской помощи на раннем госпитальном этапе пострадавшим с тяжелой механической травмой; улучшить систему организации оказания помощи при тяжелой механической травме.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ 248 историй болезни лиц с тяжелой механической травмой (194 (78,3 %) мужчин и 54 (21,7 %) женщин), госпитализированных в УЗ «Больница скорой медицинской помощи» г. Минска, за 2014 г.

Из пострадавших выжившие составили 175 (70,6 %) человек, умершие в результате травм – 73 (29,4 %).

На рис. 1 приведены данные о распределении пострадавших по возрастным группам.

В возрасте от 18 до 40 лет с диагнозом сочетанная травма поступили 135 человек (54,5 % от всех пострадавших), что подтверждает социальную и экономическую значимость проблемы.

Среднее время доставки лиц с тяжелой механической травмой в больницу составило 47 мин в летнее время и 70 мин в зимнее время, что свидетельствует о доступности населению медицинской помощи, оперативности в работе и своевременности прибытия бригад скорой медицинской помощи к пациентам, а также о том, что в течение часа от момента получения травмы пациент может оказаться на операционном столе.

Данные о доминирующем повреждении в группах выживших и умерших приведены на рис. 2 и 3 соответственно.

Летальность от тяжелой механической травмы во многом характеризуется доминирующим повреждением. В группе выживших основные повреждения чаще всего отмечались в области живота – у 64 (36,5 %) человек, а повреждения головы и шеи – лишь у 44 (25,3 %). В группе умерших ведущим повреждением было повреждение головы и шеи (42 (58 %) чел. из 73 умерших).

Тяжесть состояния пострадавших оценивали с помощью шкалы ISS (Injury Severity Score), являющейся одной из наиболее признанных в научном сообществе. У всех пациентов сумма баллов по указанной шкале составляла 17 и более.

В работе использовали клинические, лабораторные, рентгенологические, статистические методы исследования, а также данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии. В каждом конкретном случае проводили анализ клинической картины и оценивали качество оказания помощи.

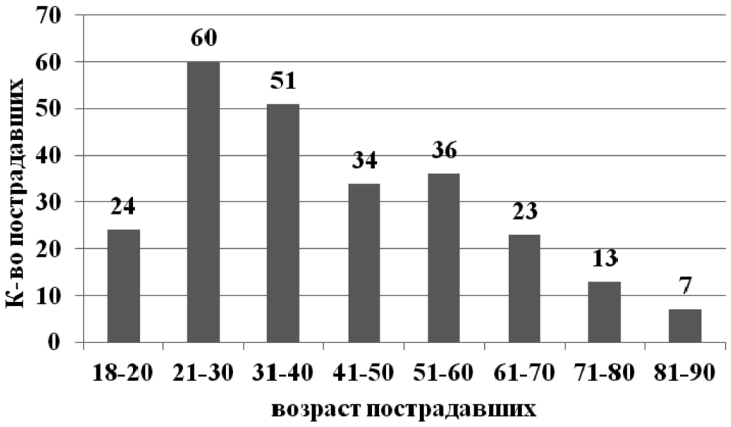



Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Fig. 1. Patient distribution by age




Рис. 2. Распределение пациентов по доминирующему повреждению в группе выживших
Fig. 2. Patient distribution by dominant injury in the group of survivors




Рис. 3. Распределение пациентов по доминирующему повреждению в группе умерших
Fig. 3. Patient distribution by dominant injury in the group of deceased

**Результаты и их обсуждение.** В основе системы оказания медицинской помощи – последовательный переход в диагностике и лечении от наиболее опасных, угрожающих жизни травм к менее опасным.

Основополагающим правилом является правило «золотого часа», т. е. последовательное оказание помощи по единому протоколу – от первой помощи непосредственно на месте происшествия до специализированной хирургической помощи в стационаре. Концепция «золотого часа», подчеркивая порядок действий для успешного лечения пациентов с тяжелой механической травмой, предоставляет врачу окно возможностей для положительного влияния на состояние, связанное с травмой.

В стационаре в непосредственной близости от смотровых комнат и входа в приемное отделение налажена работа реанимационного зала, который оборудован модифицированной каталкой с портативным аппаратом ИВЛ, рентгенпрозрачным щитом и оборудованием для мониторинга витальных функций. Обеспечена возможность проведения оксигенотерапии всем кислородозависимым пациентам во время диагностики и транспортировки.

При оказании помощи пострадавшим на раннем госпитальном этапе важнейшая роль отводится дежурной бригаде, в состав которой входят следующие специалисты: анестезиолог-реаниматолог, хирург, травматолог, нейрохирург, при необходимости привлекаются специалисты смежных специальностей (окулист, уролог, ЛОР-врач, гинеколог и т. д.).

Задачи бригады: быстрая и точная оценка состояния пациента; реанимация и стабилизация пациента в соответствии с протоколом ABCDE; определение доминирующего повреждения

и потребностей диагностических и лечебных манипуляций; внутрибольничное перемещение пациента.

По нашему мнению, в состав бригады должно входить оптимальное количество специалистов, которые будут действовать быстро, четко и слаженно. Основным моментом в работе команды является устранение угрозы жизни и стабилизация состояния пациента. Руководство команды должно осуществлять отдельное лицо – координатор. Таким образом, команда должна состоять из следующих специалистов: анестезиолога-реаниматолога, хирурга, травматолога, медицинской сестры-анестезиста, медицинской операционной сестры и главы бригады – координатора.

Команда – это группа людей (минимум двое), которые имеют одну задачу и работают вместе для достижения общей цели. У каждого специалиста в бригаде своя конкретная задача: у анестезиолога – поддержание витальных функций, у хирурга – купирование пневмоторакса, остановка наружного кровотечения и т. д., у травматолога – оказание неотложной помощи при скелетной травме, у координатора – оценка состояния пациента, координация действий членов команды, анализ полученных данных, принятие решения об объеме необходимых диагностических манипуляций и привлечения дополнительных специалистов по смежным специальностям. Конечная цель – принятие решения о тактике ведения пациента.

Первичное обследование:

A – проходимость дыхательных путей и иммобилизация шейного отдела позвоночника (Airway and Cervical spine protection);

B – вентиляция и оксигенация (Breathing);

C – гемодинамика и контроль кровотечения (Circulation and Bleeding control);

D – неврологический статус (Disability);

E – внешний вид, детальный осмотр (Exposure/Environmental control).

У всех поступивших в приемное отделение пациентов сумма баллов по шкале ISS составляла 17 и более. При анализе карт (сплошная выборка) пострадавшим с тяжелой механической травмой на догоспитальном этапе выполнено 16 интубаций трахей, воротник Шанца использован у 32 пациентов. В условиях реанимационного зала выполнено 106 интубаций трахей, воротник Шанца использован у 156 пострадавших. Сердечно-легочная реанимация потребовалась 18 пациентам. Это свидетельствует о недооценке на догоспитальном этапе состояния тяжести пострадавшего и о выполнении лечебного пособия не в полном объеме.

Оксигенация выполнена 134 пострадавшим, в то время как на догоспитальном этапе – только в 30 % случаев (когда это было необходимо). По нашему мнению, осуществлять подачу кислорода всем пациентам с тяжелой механической травмой необходимо на догоспитальном этапе.

Всем поступившим в приемном покое остановку кровотечения, если таковое имелось, выполняли с помощью жгута.

В 78 % случаев потребовалась помощь нейрохирурга.

Диагностические исследования выполняли в зависимости от доминирующего повреждения. По нашему мнению, необходимый объем диагностических мероприятий, обязательный к выполнению на уровне приемного покоя, должен включать: лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на алкоголь); УЗИ органов брюшной полости; рентгенографию костей черепа, шейного отдела позвоночника, грудной клетки, костей таза; КТ (при подозрении на черепно-мозговую травму).

Дальнейшие диагностические мероприятия должны выполняться по показаниям.

Лечение тяжелых механических травм отличается высоким удельным весом в арсенале лечебных мероприятий хирургических способов лечения. В остром периоде травмы выделяют две группы оперативных вмешательств:

1. Операции неотложные, направленные на спасение жизни пострадавшего.

2. Операции срочные, направленные на стабилизацию жизненно важных функций и предупреждение развития опасных осложнений.

Неотложное оперативное вмешательство выполняют безотлагательно и определяют его как основное противошоковое мероприятие в комплексном лечении пострадавших.

Срочные оперативные вмешательства можно выполнять с отсрочкой в пределах 2–4 ч при устранении жизнеугрожающих состояний, стабилизации состояния пациента и при предоперационной подготовке.

Поступившим пациентам было выполнено 291 оперативное вмешательство, в том числе 134 неотложных. По виду оперативные вмешательства распределились следующим образом: дренирование плевральных полостей – 58 случаев; торакотомия – 8 (из них у 7 – ушивание разрыва легкого, у 1 – раны сердца); видеолапароскопия – 68, в 57 случаях закончившаяся лапаротомией (спленэктомия – 15, ушивание разрывов печени – 37, ушивание разрывов почки – 3, операции на поджелудочной железе – 2).

Срочные оперативные вмешательства выполнены по следующим показаниям: трепанация черепа – 45 случаев; ушивание полых органов брюшной полости – 21, мочевого пузыря – 8; первичная хирургическая обработка ран – 83 (из них 6 ампутаций, 14 остеосинтезов).

У 13 пострадавших, имевших несколько повреждений, которые являлись доминирующими, проводилось одномоментное вмешательство двумя бригадами (26 случаев). Обязательным условием для проведения подобных вмешательств является качественное анестезиологическое пособие и адекватное восполнение будущей кровопотери. Возможность проведения симультанных операций является достаточно актуальной, но в современной литературе очень сдержанное к этому отношение. Считается, что определяющим моментом для решения вопроса об одномоментном вмешательстве двумя бригадами является временно́й фактор, т. е. время проведения операции должно быть максимально коротким. Такие оперативные вмешательства направлены на спасение жизни пострадавшего при нескольких доминирующих повреждениях, представляющих угрозу жизни пациента (трепанация черепа по поводу внутричерепного кровотечения и лапаротомия по поводу внутрибрюшного кровотечения при разрыве паренхиматозного органа).

У 15 пациентов с тяжестью травмы более 40 по шкале ISS были выполнены операции в соответствии с тактикой многоэтапных запрограммированных оперативных вмешательств *damage control*. Это новая технология, позволяющая существенно улучшить исход лечения пострадавшего с тяжелой механической травмой. Оперативное лечение повреждений как внутренних органов, так и опорно-двигательного аппарата включает два этапа: в первые сутки выполняют минимальные жизнеспасающие непродолжительные операции (минитрепанацию черепа по поводу эпи- и субдуральных гематом, лапароскопию и лапаротомию с наложением зажимов на ножку селезенки и тампонаду разрыва печени, пункционную эпицистостомию и т. д.), а переломы крупных костей иммобилизируют аппаратами наружной фиксации. Далее пострадавшему проводят интенсивную терапию до полной стабилизации гемодинамических и других показателей гемостаза и через 1–2 и 5–7 сут выполняют восстановительную операцию на внутренних органах, а затем – малоинвазивный остеосинтез переломов длинных трубчатых костей. Мы придерживаемся именно такой тактики ведения пострадавших. Наш анализ показал, что особенно актуальна она при лечении пациентов с суммой баллов более 40 по шкале ISS.

**Заключение.** Можно констатировать, что довольно часто недооценивается тяжесть состояния пострадавших на этапе догоспитальной помощи, что ведет к потере драгоценного времени и ухудшению состояния пациентов. Пока не находит широкого применения тактика многоэтапных запрограммированных оперативных вмешательств *damage control*. Как правило, хирург намерен завершить начатую операцию в полном объеме, а не ограничиваться лишь остановкой кровотечения и окончанием вмешательства на данном этапе.

Таким образом, несмотря на то что примененная тактика на уровне приемного покоя оказалась высокоэффективной, необходим дальнейший поиск путей ее совершенствования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. Анкин, Л. Н. Политравма (организационные, тактические и методологические проблемы) / Л. Н. Анкин. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 176 с.

2. Общие вопросы оказания медицинской помощи при сочетанной травме / А. С. Ермолов [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 12. – С. 7–11.

3. Бондаренко, А. В. Госпитальная летальность при сочетанной травме и возможности ее снижения / А. В. Бондаренко, В. А. Пелеганчук, О. А. Герасимова // Вестн. травматологии им. Н. Н. Пирогова. – 2004. – № 3. – С. 49–52.

4. Resources for optimal care of the injured patient: an update. Task Force of the Committee on Trauma // Bull. Am. Coll. Surg. – 1990. – Vol. 75, N 9. – P. 20–29.

5. Алгоритм оказания экстренной помощи пациентам с сочетанной травмой в приемном отделении стационара / С. Ю. Грачев [и др.] // Экстрен. медицина. – 2014. – № 4. – С. 15–21.

6. Современный взгляд на принципы лечения сочетанных травм / А. Н. Волошенюк [и др.] // Воен. медицина. – 2012. – № 1. – С. 46–48.

7. Романовский, Е. В. Актуальные вопросы организации оказания помощи при тяжелой механической травме в Республике Беларусь / Е. В. Романовский, А. Н. Волошенюк, С. В. Филинов // Экстрен. медицина. – 2018. – № 2. – С. 139–146.

8. Practice management guidelines for selective nonoperative management of penetrating abdominal trauma / J. J. Como [et al.] // J. Trauma. – 2010. – Vol. 68, N 3. – P. 721–733. https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181cf7d07

9. O'Brien, C. L. Controversies in the management of open fractures / C. L. O'Brien, M. Menon, N. M. Jomha // Open Orthop. J. – 2014. – Vol. 8, suppl. 1. – P. 178–184. https://doi.org/10.2174/1874325001408010178

10. Pape, H. C. Grading of injury severity – what should be the prerequisites to separate multiply injured patients from those in critical condition and polytrauma? / H. C. Pape, R. Lefering // Injury. – 2013. – Vol. 44, N 2. – P. 157–158. https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.11.027

## References

1. Ankin L. N. *Polytrauma (organizational, tactical and methodological problems).* Moscow, MEDpress-inform Publ., 2004. 176 p. (in Russian).

2. Ermolov A. S., Sokolov V. A., Abakumov M. M., Kartavenko V. I., Epifanova N. M. General issues of medical care in combo injury. *Khirurgiya* [Surgery], 2003, no. 12, pp. 7–11 (in Russian).

3. Bondarenko A. V., Peleganchuk V. A. Gerasimova O. A. Hospital mortality in combo injury and the possibility of its reduction. *Vestnik travmatologii imeni N. N. Pirogova* [Herald of traumatology named by N. N. Pirogov], 2004, no. 3, pp. 49–52 (in Russian).

4. Resources for optimal care of the injured patient: an update. Task Force of the Committee on Trauma. *Bulletin of the American College of Surgeons*, 1990, vol. 75, no. 9, pp. 20–29.

5. Grachev S. Yu., Novikova N. P., Voloshenyuk A. N., Sukovatykh A. L., Borisov A. V., Dylevskii S. N. Algorithm of emergency care for patients with combined trauma in the emergency department of the hospital. *Ekstrennaya meditsina* [Emergency medicine], 2014, vol. 4, pp. 15–21 (in Russian).

6. Voloshenyuk A. N., Shnitko S. N., Zavada N. V., Stebunov S. S., Filinov S. V. Modern view on the principles of treatment of concomitant injuries. *Voennaya meditsina* [Military medicine], 2012, no. 1, pp. 46–48 (in Russian).

7. Romanovskii E. V., Voloshenyuk A. N., Filinov S. V. Topical issues of the organization of assistance in severe mechanical injury in the Republic of Belarus. *Ekstrennaya meditsina* [Emergency medicine], 2018, no. 2, pp. 139–146 (in Russian).

8. Como J. J., Bokhari F., Chiu W. C., Duane T. M., Holevar M. R., Tandoh M. A., Ivatury R. R., Scalea T. M. Practice management guidelines for selective nonoperative management of penetrating abdominal trauma. *Journal of Trauma*, 2010, vol. 68, no. 3, pp. 721–733. https://doi.org/10.1097/ta.0b013e3181cf7d07

9. O'Brien C. L. Menon M., Jomha N. M. Controversies in the management of open fractures. *Open Orthopaedics Journal*, 2014, vol. 8, suppl. 1, pp. 178–184. https://doi.org/10.2174/1874325001408010178

10. Pape H. C., Lefering R. Grading of injury severity – what should be the prerequisites to separate multiply injured patients from those in critical condition and polytrauma? *Injury*, 2013, vol. 44, no. 2, pp. 157–158. https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.11.027

## Информация об авторах

*Романовский Евгений Владимирович* – аспирант. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. Петруся Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: romanovsky.evgeny@gmail.com

*Волошенюк Александр Николаевич* – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. Петруся Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: info@belmapo.by

*Сердюченко Николай Сергеевич* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук НАН Беларуси. Президиум НАН Беларуси (пр. Скорины, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

## Information about the authors

*Evgeniy V. Romanovskiy* – Postgraduate student. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: romanovsky.evgeny@gmail.com

*Aleksandr N. Voloshenyuk* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: info@belmapo.by

*Nikolai S. Serdiuchenko* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus. Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

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

## *АГЛЯДЫ*
## *REVIEWS*

УДК 612.014.461.3:612.014.461.3]-071-08
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-99-107

Поступила в редакцию 24.05.2018
Received 24.05.2018

**Э. П. Титовец, А. Ф. Смеянович, П. В. Козич**

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь*

# КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВОДНОГО ОБМЕНА

**Аннотация.** Описан механизм церебрального водного обмена, в реализации которого принимает участие главный аквапорин головного мозга (ГМ) – AQP4. Этот аквапорин определяет скорость переноса воды через гематоэнцефалический барьер и ее обмен между паренхимой ГМ и цереброспинальной жидкостью. В мировой литературе AQP4 рассматривается как молекулярное звено воздействия лекарственных средств на водный обмен тканей ГМ. В свете новых знаний рассмотрены принципиальные подходы к оптимизации способов фармакологической коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеками ГМ.

**Ключевые слова:** новый механизм церебрального водного обмена, аквапорины AQP1 и AQP4, фармакологическая коррекция нарушений церебрального водного обмена

**Для цитирования:** Титовец, Э. П. Коррекция нарушений церебрального водного обмена / Э. П. Титовец, А. Ф. Смеянович, П. В. Козич // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 99–107. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-99-107

**E. P. Titovets, A. F. Smeyanovich, P. V. Kozich**

*Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus*

# CORRECTION OF THE DISORDERS OF THE CEREBRAL WATER METABOLISM

**Abstract.** The new information, that has become available at present, makes it possible to outline a mechanism of brain water metabolism in the realization of which an important role belongs to AQP4, the main aquaporin of the brain. This aquaporin controls water transfer across the blood-brain barrier and water exchange between brain parenchyma and the cerebrospinal fluid. In the world literature, AQP4 is viewed as a molecular target for the drug action directed at correction of the brain water metabolism disorders in pathologies. The new knowledge made it possible to outline principal approaches to pharmacological correction of cerebral water metabolism disorders and edema.

**Keywords:** a new mechanism of cerebral water metabolism, aquaporins AQP1 and AQP4, pharmacological correction of brain water metabolism disorders

**For citation:** Titovets E. P., Smeyanovich A. F., Kozich P. V. Correction of the disorders of the cerebral water metabolism. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 99–107 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-99-107

Нарушения водного обмена головного мозга (ГМ) в форме церебральных отеков наблюдаются при широком спектре патологий центральной нервной системы (ЦНС). Эти отеки имеют разную степень выраженности и возникают при новообразованиях собственно ЦНС, кровоизлияниях, гидроцефалии, черепно-мозговой травме, инсультах и многих других патологиях. Причинами их могут быть также постоперационная травма, гемодинамические и гормонально-электролитные нарушения в периоперационном периоде. Нередко к развитию отека ГМ приводят сердечная, печеночная, почечная, дыхательная недостаточность, декомпенсированная эндокринная патология и т. д.

© Титовец Э. П., Смеянович А. Ф., Козич П. В., 2018

Одна из особенностей церебральных отеков заключается в том, что они могут возникнуть внезапно. Это может случиться как в процессе выполнения хирургической операции, так и в периоперационном периоде. Отек ГМ представляет собой патологическое проявление, непосредственно угрожающее жизни пациента. Некупированный церебральный отек значительно усложняет нейрохирургическое вмешательство, операция становится более травматичной, сопровождается большей кровопотерей, благоприятный исход ее становится проблематичным.

Церебральные отеки требуют дифференцированного подхода и комплексного лечения, как оперативного, так и медикаментозного. Противоотечная терапия позволяет сохранить жизнь пациентов, определяя в конечном итоге уровень их социальной и физической реабилитации, качество жизни.

Вопросы упреждения развития отека ГМ, коррекции нарушений церебрального водного обмена, купирования неврологических последствий продолжают оставаться актуальными в нейрохирургии. Арсенал лекарственных средств, применяемых для коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеком ГМ, сложился в процессе многолетнего эмпирического отбора. Клиническая практика показывает, что в области коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеками еще много неопределенности, что в конечном итоге отражается на качестве лечения пациентов [1, 2]. Для повышения эффективности лечения необходим анализ средств фармакологической коррекции нарушений водного обмена тканей ГМ с учетом современных знаний.

Фундаментальный механизм водного обмена тканей ГМ является предметом пристального внимания исследователей. К настоящему времени в этой области отмечается определенный прогресс. Важным моментом в понимании механизма развития церебральных отеков являлся отказ от ортодоксальных представлений о преимущественной роли хориоидального сплетения в водном обмене тканей ГМ и его нарушений [3, 4].

Для понимания механизма церебрального водного обмена в норме и при патологии следует учитывать роль мембранных водных каналов аквапоринов, обеспечивающих перенос воды через клетку. Установлено, что в тканях ЦНС водный обмен связан с активностью количественно преобладающего и функционально самого важного водного канала тканей ЦНС – AQP4. Этот водный канал представлен так называемыми ортодоксальными, или классическими, аквапоринами, осуществляющим трансмембранный перенос только воды. Аквапорины относятся к ассортименту обязательных конституциональных канальных белков, активность которых тесно связана с метаболизмом клеток и тканей.

Согласно современным представлениям, главными участниками церебрального водного обмена являются капилляры паренхимы ГМ, а не хориоидальное сплетение [5]. AQP4 экспрессирован в большом количестве в плазматической мембране отростков ножек астроцитов, охватывающих капилляр. Здесь он полимеризуется, образуя многочисленные двумерные ортогональные структуры [6].

AQP4 контролирует перенос воды через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В качестве молекулярного звена, регулирующего движение воды между кровью и интерстициальным пространством ГМ, он играет важную роль в физиологии ГМ, а также в развитии патологических реакций, проявляющихся в форме отеков ГМ [7–9].

Современные представления о роли AQP4 в переносе воды через ГЭБ и патогенезе нарушений водного обмена открывают новые возможности регуляции водного обмена тканей ГМ. В свете новых знаний AQP4 рассматривается как молекулярная мишень направленного воздействия лекарственных средств с целью коррекции этих нарушений [10–12].

Арсенал лекарственных средств, применяемых в настоящее время в клинике и при проведении фундаментальных исследований для коррекции нарушений церебрального водного обмена и борьбы с отеком ГМ, сформировался в основном эмпирически. Он представляет комплекс, в который входят средства осмотерапии (маннитол, гипертонический раствор хлорида натрия), диуретики (фуросемид, буметанид) и другие препараты с различным механизмом действия (кортикостероиды, тестостерон, дексаметазон, пропофол, пироксикам, ацетазоламид и др.).

В стандартах лечения пациентов различного профиля (нейрохирургического, неврологического, кардиологического, эндокринологического и т. д.), утвержденных Министерством здравоохранения, рекомендации по купированию отека ГМ ограничиваются лишь перечислением лекарственных препаратов (как правило, маннитол, фуросемид и гипертонический раствор натрия хлорида) без указания их комбинаций, режимов введения и фазы развития отека (приказ МЗ РБ № 200 от 12.08.2004, приказ МЗ РБ № 90 от 15.02.2007, приказ МЗ РБ № 1030 от 30.09.2010).

Отсутствие лечебных рекомендаций, базирующихся на современном представлении о водном обмене ГМ, приводит к тому, что клиницисты испытывают затруднения в выборе оптимального лекарственного препарата и режима его дозирования. Они зачастую сталкиваются с ситуацией, когда желаемый эффект от проводимой терапии не достигается, проявляются побочные действия и усугубляется отек ГМ. В этих условиях разработка научно обоснованных рекомендаций и конкретных схем проведения лекарственной терапии при нарушениях водного обмена тканей ГМ и церебральных отеках является одной из самых актуальных проблем нейрохирургии.

Лекарственная стратегия борьбы с нарушениями водного обмена ГМ различной этиологии включает подходы, направленные как на предотвращение развития церебральных отеков, так и на удаление избыточной жидкости в случае уже развившегося отека. Применяемая при этом осмотерапия обеспечивает градиент осмотического давления между кровью и жидкостями ГМ, при котором движение воды направлено из мозга в системный кровоток. С этой же целью применяют диуретики.

Успех осмотерапии зависит от проницаемости ГЭБ к воде. Перенос воды через ГЭБ контролирует водный канал AQP4. Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, показали, что уровень экспрессии и степень поляризации AQP4 в гистоструктурах ГЭБ – лабильные величины, зависящие от многих физиологических факторов. Значительные изменения активности AQP4 наблюдаются и при патологиях [13, 14]. Фармакологические воздействия на активность и экспрессию AQP4 позволяют направленно регулировать водный обмен ГМ и проницаемость ГЭБ. При лечении пациентов с церебральными отеками различной этиологии применяют также ряд других средств патогенетической и симптоматической терапии.

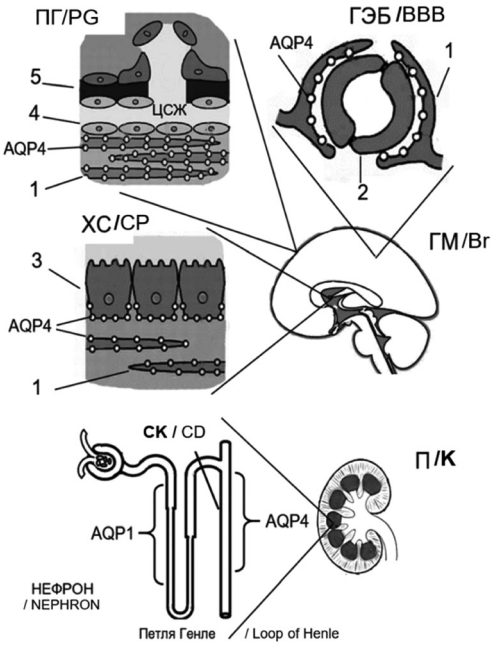
Следует отметить, что в настоящее время имеют место ортодоксальные представления о водном обмене тканей ГМ, которые уже не соответствуют современному уровню знаний [3, 5, 15]. Как следствие, в инструкциях к лекарственным средствам не приводится информации о влиянии последних на активность AQP4 и других аквапоринов. Однако для осуществления научно обоснованных терапевтических мероприятий такая информация необходима.

Изучению способа действия фармакологических препаратов на аквапорины посвящено большое количество исследований, результаты которых широко представлены в научной литературе [16–18]. В таблице приведены данные о действии на активность аквапоринов AQP1 и AQP4 некоторых лекарственных средств, используемых в клинике при лечении пациентов с церебральными отеками и нарушениями водного обмена тканей ГМ, а также в экспериментальных исследованиях.

**Фармакологические модуляторы активности AQP1 и AQP4**

**Pharmacological modulators of AQP1 and AQP4 activity**

| Фармакологический препарат | Действие на AQP1 | Действие на AQP4 | Литература |
|---|---|---|---|
| Тестостерон | Повышает уровень экспрессии | Повышает уровень экспрессии | [19] |
| Пропофол | Векторный ингибитор | Понижает уровень экспрессии | [20–22] |
| Дексаметазон | Повышает уровень экспрессии | Уровень экспрессии различный в разных участках ГМ | [23] |
| Пироксикам | – | Ингибитор | [24] |
| Ацетазоламид (диакарб) | Ингибитор | Ингибитор | [25, 26] |
| Буметанид | Ингибитор | Ингибитор | [27] |
| AqB013, производное буметанида | Ингибитор | Ингибитор | [28] |
| Фуросемид (лазикс, фурон) | Ингибитор | Ингибитор при проникновении в клетку | [29] |
| Кортикостероиды | Повышают экспрессию AQP1 в капиллярах | – | [30] |




Расположение AQP1 и AQP4 в гистоструктурах ГМ и почки. ГМ – головной мозг, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер (*1* – ножки астроцитов с AQP4 (незаполненные кружки), *2* – клетки эндотелия капилляра), ХС – хориоидальное сплетение (*3* – клетки эпендимы), ПХ – Пахионова грануляция с прилегающими гистоструктурами (*4* – мягкая мозговая оболочка, *5* – твердая мозговая оболочка), ЦСЖ – цереброспинальная жидкость, П – почка и нефрон, СК – сборный каналец почки. Области экспрессии представлены аквапоринами AQP1 (в области петли Генле) и AQP4 (в сборном канальце)

The location of AQP1 and AQP4 in histostructures of the brain and kidney. Br –the brain, BBB –the blood-brain barrier (*1* – astrocyte foots with AQP4 (unfilled circles), *2* – capillary endothelial cells), CP – the choroid plexus (*3* – ependymal cells), PG – the Pacchionian granulation with adjacent histostructures (*4* – pia, *5* – the dura mater), CSF – the cerebrospinal fluid, K – the kidney and the nephron, CD – the collecting duct. The aquaporin expression areas are indicated by AQP1 (in the area of Henle loop) and AQP4 (in the collecting duct)

Проникающие в клетку химические модуляторы аквапоринов оказывают ингибирующее или актирующее действие на конкретный аквапорин независимо от локализации водного канала. Один и тот же аквапорин в разных тканях вовлекается в реализацию разных физиологических функций, а повышение или торможение его активности вызывает различные функциональные ответы на органном уровне.

В этой связи представляется важным сравнить, как изменяется водный обмен тканей ГМ и почек в условиях применения фармакологических модуляторов активности AQP4 и AQP1.

На рисунке показаны места сосредоточения AQP4 и AQP1 в ГМ и почке.

AQP4 экспрессируется в глиальных структурах всего ГМ, но преимущественно в охватывающих капилляры отростках ножек астроцитов. Здесь он полимеризуется с образованием распространенных плоских ортогональных структур [31]. Как видно из рисунка, AQP4 располагается также в пограничных глиальных структурах, где осуществляется водный обмен между паренхимой ГМ и цереброспинальной жидкостью. AQP1 идентифицирован в относительно небольшом количестве в эпителиальных клетках хориоидального сплетения (на рисунке не показано).

В почке AQP1 обильно экспрессируется в апикальной и базолатеральной мембранах эпителиальных клеток проксимального канальца петли Генле. Через этот аквапорин абсорбируется большая часть жидкости, отфильтрованной в клубочках. Реабсорбция воды в собирательных канальцах имеет определяющее значение для поддержания водного баланса организма. AQP4 экспрессирован в базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубок. В силу своей дистальной локализации он, в отличие от AQP1, существенно не влияет на диурез.

Таким образом, AQP4 ГМ занимает ключевые позиции, определяя интенсивность водного обмена тканей ГМ. В почке он не оказывает существенного влияния на ее водный обмен. С другой стороны, изменение активности AQP1 собирательных канальцев почки непосредственно отражается на диурезе. В тканях ГМ влияние AQP1 на водный обмен невелико. Эти особенности следует учитывать при разработке стратегии фармакологической коррекции нарушений водного обмена ГМ.

Рассмотрим, например, действие петлевых диуретиков фуросемида, буметанида и его производных, которые широко используются при нарушениях церебрального водного обмена, сопровождающихся развитием отека ГМ. Их химические структуры относятся к малым молекулам, которые являются ингибиторами AQP1 и AQP4 (см. таблицу).

Фуросемид и буметанид ингибируют активность AQP1 в проксимальных канальцах почки, что сопровождается торможением резорбции воды и возрастанием диуреза. Ингибирование активности этого аквапорина в тканях ГМ существенно не влияет на водный обмен последнего. Фуросемид относительно плохо проникает в клетку, в силу чего его фармакологическое действие неоднозначно, когда речь идет об AQP4 ГМ. В отсутствие ограничений по проницаемости буметанид ингибирует активность как AQP1, так и AQP4.

Разработаны способы введения буметанида и фуросемида в клетки для непосредственного воздействия на активность AQP4. С этой целью синтезировано пролекарство – ацетоксиметильное производное фуросемида. В процессе биоконверсии внутри клетки из него высвобождается фуросемид, антагонист AQP4, который и проявляет свое ингибирующее действие.

Для повышения проницаемости буметанида описан аналогичный прием (создание его пролекарства) [16]. Использование буметанида в качестве стартовой структуры позволило синтезировать новое производное – AqB013, высокоактивный блокатор AQP1 и AQP4 [28]. Соединение AqF026, агонист AQP1, является арилсульфонамидным производным фуросемида и обладает способностью активировать перенос воды через AQP1 *in vitro* и *in vivo* [29].

Знание молекулярных механизмов действия фуросемида и буметанида позволяет подойти к проблеме борьбы с отеком ГМ с научно обоснованных позиций. Например, фуросемид, буметанид и их производные, которые понижают проницаемость ГЭБ, могут быть применены с целью фармакологического прекондиционирования для предотвращения развития отека ГМ [32].

В клинической практике для коррекции нарушений водного обмена тканей ГМ чаще всего применяется ацетазоламид. Он является специфическим обратимым ингибитором AQP4, который обеспечивает возможность фармакологической регуляции водной проницаемости ГЭБ [25]. Из механизма его действия следует, что он может быть применен для премедикации при угрозе развития отека ГМ, при предстоящих операциях на ГМ и др. Однако при уже развившемся отеке, когда стоит вопрос об удалении избытка жидкости из тканей ГМ, от применения ацетазоламида следует воздержаться. Препятствуя оттоку воды, ацетазоламид снижает эффективность осмотерапии, что способствует персистенции отека и ухудшению неврологического статуса пациента. При действии ацетазоламида на AQP4 почек не ожидается каких-либо существенных изменений функции этого органа. Пироксикам, мощный модулятор активности AQP4, оказывает выраженный нейропротекторный эффект при локальной ишемии ГМ [24].

При проведении лекарственной коррекции нарушений водного обмена тканей ГМ важно время проявления действия препаратов. Как правило, быстродействием отличаются проникающие небольшие молекулы, непосредственно блокирующие канал аквапорина. Например, действие ацетазоламида наступает примерно через 15–20 мин. После отмены их действие быстро прекращается.

Эффективность препаратов, повышающих или понижающих уровни экспрессии аквапоринов путем воздействия на генетический аппарат клетки, проявляется через несколько часов и даже суток. Такой механизм действия характерен для кортикостероидов. Эти особенности действия фармакологических средств необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Приведенные выше примеры иллюстрируют генеральный подход к реализации лекарственной коррекции нарушений водного обмена ГМ и борьбы с отеками. Церебральные отеки представляют собой проявление универсальной патологической реакции тканей ГМ, возникающей при самом широком диапазоне патологий. Отеки ГМ вызывают повышение внутричерепного давления, нарушение церебрального кровообращения, гипоксию ГМ и целый ряд патофизиологических изменений, приводящих к тяжелым неврологическим нарушениям и летальному исходу.

При разработке терапевтической стратегии борьбы с отеками ГМ с применением фармакологических модуляторов активности AQP4 следует учитывать фазу развития патологии. При угрозе развития церебрального отека или перед оперативным вмешательством показано применение средств, ингибирующих активность AQP4 и понижающих водную проницаемость ГЭБ.

При развившемся отеке повышению оттока воды из тканей ГМ будет способствовать активация AQP4. В этой фазе развития заболевания применение ингибиторов AQP4 нежелательно. Все эти терапевтические мероприятия осуществляют в условиях проведения осмотерапии. Собственно,

AQP4 и AQP1 индифферентны к действию гиперосмотических средств. Они лишь контролируют объемный поток воды, направление которого определяется градиентом осмотического давления.

В клинике при лечении пациентов с отеком ГМ применяется комплексная терапия, включающая различные фармакологические препараты как патогенетической направленности, так и относящиеся к симптоматическим средствам. В этой связи необходимо располагать информацией об их действии на активность AQP4. К сожалению, несмотря на то что исследования в этой области постоянно расширяются [16], в настоящее время такая информация еще не поступает в клинику.

Концепция, согласно которой аквапорины рассматриваются как мишень направленного воздействия лекарственных средств, является весьма плодотворной и практически важной. Она не только выдержала испытание временем, но и получила дальнейшее развитие [17, 18, 33, 34].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. Walcott, B. P. Novel treatment targets for cerebral edema / B. P. Walcott, K. T. Kahle, J. M. Simard // Neurotherapeutics. – 2011. – Vol. 9, N 1. – P. 65–72. https://doi.org/10.1007/s13311-011-0087-4

2. Mahajan, S. Cerebral oedema. Pathophysiological mechanisms and experimental therapie / S. Mahajan, H. Bhagat // J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care. – 2016. – Vol. 3, N 4. – P. S22–S28. https://doi.org/10.4103/2348-0548.174731

3. Orešković, D. A new look at cerebrospinal fluid movement / D. Orešković, M. Klarica // Fluids and Barriers of the CNS. – 2014. – Vol. 11, N 1. – Art. 16. https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-16

4. Orešković, D. R. M. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus? / D. R. M. Orešković, M. Radoš, M. Klarica // Physiol. Rev. – 2016. – Vol. 96, N 4. – P. 1661–1662. https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2016

5. Orešković, D. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus / D. Orešković, M. Radoš, M. Klarica // Pediatr. Neurosur. – 2016. – Vol. 52, N 6. – P. 417–425. https://doi.org/10.1159/000452169

6. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles / H. Wolburg [et al.] // Inter. Rev. Cell Mol Biol. / ed. K. W. Jeon. – New York, 2011. – Vol. 287. – P. 1–41. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386043-9.00001-3

7. Fukuda, A. M. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation / A. M. Fukuda, J. Badaut // J. Neuroinflammation. – 2012. – Vol. 9, N 1. – Art. 279. https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-279

8. Mechanisms of global cerebral edema formation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / E. G. Hayman [et al.] // Neurocrit. Care. – 2016. – Vol. 26, N 2. – P. 301–310. https://doi.org/10.1007/s12028-016-0354-7

9. Papadopoulos, M. C. Aquaporin-4 and brain edema / M. C. Papadopoulos, A. S. Verkman // Pediatr. Nephrol. – 2007. – Vol. 22, N 6. – P. 778–784. https://doi.org/10.1007/s00467-006-0411-0

10. Abbott, N. J. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier / N. J. Abbott, L. Rönnbäck, E. Hansson // Nat. Rev. Neurosci. – 2006. – Vol. 7, N 1. – P. 41–53. https://doi.org/10.1038/nrn1824

11. Титовец, Э. П. Аквапорины человека и животных. Фундаментальные и клинические аспекты / Э. П. Титовец. – Минск : Белорус. наука, 2007. – 239 с.

12. Титовец, Э. П. Церебральный отек и современные направления его лечения / Э. П. Титовец, А. Ф. Смеянович // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2011. – № 1. – С. 84–94.

13. Frydenlund, D. S. Pathophysiological roles of aquaporin-4 in CNS disease : Ph. D. Thesis / D. S. Frydenlund. – Oslo, 2011. – 65 p.

14. Loss of astrocyte polarization upon transient focal brain ischemia as a possible mechanism to counteract early edema formation / E. Steiner [et al.] // Glia. – 2012. – Vol. 60, N 11. – P. 1646–1659. https://doi.org/10.1002/glia.22383

15. Титовец, Э. П. Новый концептуальный подход к рассмотрению водного обмена головного мозга, церебрального отека, гипоксии и ишемии / Э. П. Титовец, Л. П. Пархач // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : междунар. науч. конф. : 11-й съезд Белорус. обществ. объединения фотобиологов и биофизиков, 17–20 июня 2014 г., Минск : сб. ст. : в 2 ч. / НАН Беларуси, Ин-т биофизики и клеточной инженерии [и др.]. – Минск, 2014. – Ч. 1. – С. 339–341.

16. Soveral, G. Aquaporin modulators: a patent review 010-2015 / G. Soveral, A. Casini // Expert Opin. Ther. Pat. – 2016. – Vol. 27, N 1. – P. 49–62. https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1236085

17. Aquaporin-targeted therapeutics. State-of-the-field / L. Tradtrantip [et al.] // Adv. Experim. Med. Biol. – Dordrecht, 2017. – Vol. 969 : Aquaporins. – P. 239–250.

18. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders / A. S. Verkman [et al.] // Expert Opin. Ther. Targets. – 2017. – Vol. 21, N 12. – P. 1161–1170. https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1398236

19. Testosterone up-regulates aquaporin-4 expression in cultured astrocytes / F. Gu [et al.] // J. Neurosci. Res. – 2003. – Vol. 72, N 6. – P. 709–715. https://doi.org/10.1002/jnr.10603

20. Voigtlaender, J. Transmembrane water influx via aquaporin-1 is inhibited by barbiturates and propofol in red blood cells / J. Voigtlaender, B. Heindl, B. F. Becker // Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2002. – Vol. 366, N 3. – P. 209–217. https://doi.org/10.1007/s00210-002-0580-8

21. Propofol administration modulates AQP-4 expression and brain edema after traumatic brain injury / Z. Ding [et al.] // Cell Biochem. Biophys. – 2013. – Vol. 67, N 2. – P. 615–622. https://doi.org/10.1007/s12013-013-9549-0

22. Propofol pretreatment attenuates aquaporin-4 over-expression and alleviates cerebral edema after transient focal brain ischemia reperfusion in rats / Y.-Y. Zheng [et al.] // Anesth. Analg. – 2008. – Vol. 107, N 6. – P. 2009–2016. https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c313

23. Gu, Y. T. Dexamethasone treatment modulates aquaporin-4 expression after intracerebral hemorrhage in rats / Y. T. Gu, H. Zhang, Y. X. Xue // Neurosci. Lett. – 2007. – Vol. 413, N 2. – P. 126–131.

24. Aquaporin-4 inhibition mediates piroxicam-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rodents / P. Bhattacharya [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, N 9. – P. e73481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073481

25. Tanimura, Y. Acetazolamide reversibly inhibits water conduction by aquaporin-4 / Y. Tanimura, Y. Hiroaki, Y. Fujiyoshi // J. Struct. Biol. – 2009. – Vol. 166, N 1. – P. 16–21. https://doi.org/10.1016/j.jsb.2008.11.010

26. Acetazolamide inhibits osmotic water permeability by interaction with aquaporin-1 / J. Gao [et al.] // Anal. Biochem. – 2006. – Vol. 350, N 2. – P. 165–170. https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.01.003

27. Inhibition of aquaporin-1 and aquaporin-4 water permeability by a derivative of the loop diuretic bumetanide acting at an internal pore-occluding binding site / E. Migliati [et al.] // Mol. Pharmacol. – 2009. – Vol. 76, N 1. – P. 105–112. https://doi.org/10.1124/mol.108.053744

28. Pharmacological blockade of aquaporin-1 water channel by AqB013 restricts migration and invasiveness of colon cancer cells and prevents endothelial tube formation in vitro / H. S. Dorward [et al.] // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2016. – Vol. 35. – Art. 36. https://doi.org/10.1186/s13046-016-0310-6

29. AqF026 is a pharmacologic agonist of the water channel aquaporin-1 / A. J. Yool [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – Vol. 24, N 7. – P. 1045–1052. https://doi.org/10.1681/asn.2012080869

30. Stoenoiu, M. S. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum / M. S. Stoenoiu // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14, N 3. – P. 555–565. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000053420.37216.9e

31. Aquaporin-4 dynamics in orthogonal arrays in live cells visualized by quantum dot single particle tracking / J. M. Crane [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2008. – Vol. 19, N 8. – P. 3369–3378. https://doi.org/10.1091/mbc.e08-03-0322

32. Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation. evidence in rat organotypic brain slice cultures and in vivo / K. Sripathirathan [et al.] // J. Neurotrauma. – 2009. – Vol. 26, N 2. – P. 261–273. https://doi.org/10.1089/neu.2008.0682

33. Yool, A. J. Roles for novel pharmacological blockers of aquaporins in the treatment of brain oedema and cancer / A. J. Yool, E. A. Brown, G. A. Flynn // Clin. Exp. Pharm. Physiol. – 2010. – Vol. 37, N 4. – P. 403–409. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05244.x

34. Papadopoulos, M. C. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders / M. C. Papadopoulos, A. S. Verkman // Prog. Brain Res. – 2008. – Vol. 170. – P. 589–601. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)00446-9

## References

1. Walcott B. P., Kahle K. T., Simard J. M. Novel treatment targets for cerebral edema. *Neurotherapeutics*, 2011, vol. 9, no. 1, pp. 65–72. https://doi.org/10.1007/s13311-011-0087-4

2. Mahajan S., Bhagat H. Cerebral oedema. Pathophysiological mechanisms and experimental therapie. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*, 2016, vol. 3, no. 4, pp. S22–S28. https://doi.org/10.4103/2348-0548.174731

3. Orešković D., Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2014, vol. 11, no. 1, art. 16. https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-16

4. Orešković D. R. M., Radoš M., Klarica M. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus? *Physiological Reviews*, 2016, vol. 96, no. 4, pp. 1661–1662. https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2016

5. Orešković D., Radoš M., Klarica M. New concepts of cerebrospinal fluid physiology and development of hydrocephalus. *Pediatric Neurosurgery*, 2016, vol. 52, no. 6, pp. 417–425. https://doi.org/10.1159/000452169

6. Wolburg H., Wolburg-Buchholz K., Fallier-Becker P., Noell S., Mack A. F. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles. *International Review of Cell and Molecular Biology*. Vol. 287. New York, Elsevier, 2011, pp. 1–41. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386043-9.00001-3

7. Fukuda A. M., Badaut J. Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, 2012, vol. 9, no. 1, art. 279. https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-279

8. Hayman E. G., Wessell A., Gerzanich V., Sheth K. N., Simard J. M. Mechanisms of global cerebral edema formation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 2016, vol. 26, no. 2, pp. 301–310. https://doi.org/10.1007/s12028-016-0354-7

9. Papadopoulos M. C., Verkman A. S. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatric Nephrology*, 2007, vol. 22, no. 6, pp. 778–784. https://doi.org/10.1007/s00467-006-0411-0

10. Abbott N. J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 41–53. https://doi.org/10.1038/nrn1824

11. Titovets E. P. *Aquaporins of man and animals. Fundamental and clinical aspects*. Minsk, Belorusskaya nauka Publ., 2007. 239 p. (in Russian).

12. Titovets E. P., Smeyanovich A. F. Cerebral edema and the latest trends in the therapy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2011, no. 1, pp. 84–94 (in Russian).

13. Frydenlund D. S. *Pathophysiological roles of aquaporin-4 in CNS disease*. Ph. D. Thesis. Oslo, 2011. 65 p.

14. Steiner E., Enzmann G. U., Lin S., Ghavampour S., Hannocks M. J., Zuber B., Rüegg M. A., Sorokin L., Engelhardt B. Loss of astrocyte polarization upon transient focal brain ischemia as a possible mechanism to counteract early edema formation. *Glia*, 2012, vol. 60, no. 11, pp. 1646–1659. https://doi.org/10.1002/glia.22383

15. Titovets E., Parkhach L. P. Novel computational model of the brain water metabolism: introducing an interdisciplinary approach. *Molekulyarnye, membrannye i kletochnye osnovy funktsionirovaniya biosistem: Mezhdunarodnaya nauchnaya konferentsiya, Odinnadtsatyi s'ezd Belorusskogo obshchestvennogo ob'edineniya fotobiologov i biofizikov, 17–20 iyunya 2014 g., Minsk, Belarus': sbornik statei. Chast' 1 [*Molecular, membrane and cellular bases of functioning of biosystems: International Scientific Conference, Eleventh Congress of the Belarusian Public Association of Photobiologists and Biophysicists, June 17–20, 2014, Minsk, Belarus: collection of articles. Pt. 1]. Minsk, 2014, pp. 339–341.

16. Soveral G., Casini A. Aquaporin modulators: a patent review (2010–2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2016, vol. 27, no. 1, pp. 49–62. https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1236085

17. Tradtrantip L., Jin B.-J., Yao X., Anderson M. O., Verkman A. S. Aquaporin-targeted therapeutics. State-of-the-field. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol. 969. Dordrecht, 2017, pp. 239–250.

18. Verkman A. S., Smith A. J., Phuan P. W., Tradtrantip L., Anderson M. O. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2017, vol. 21, no. 12, pp. 1161–1170. https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1398236

19. Gu F., Hata R., Toku K., Yang L., Ma Y. J., Maeda N., Sakanaka M., Tanaka J. Testosterone up-regulates aquaporin-4 expression in cultured astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 2003, vol. 72, no. 6, pp. 709–715. https://doi.org/10.1002/jnr.10603

20. Voigtlaender J., Heindl B., Becker B. F. Transmembrane water influx via aquaporin-1 is inhibited by barbiturates and propofol in red blood cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2002, vol. 366, no. 3, pp. 209–217. https://doi.org/10.1007/s00210-002-0580-8

21. Ding Z., Zhang J., Xu, J., Sheng G., Huang G. Propofol administration modulates AQP-4 expression and brain edema after traumatic brain injury. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2013, vol. 67, no. 2, pp. 615–622. https://doi.org/10.1007/s12013-013-9549-0

22. Zheng Y.-Y., Lan Y.-P., Tang H.-F., Zhu S.-M. Propofol pretreatment attenuates aquaporin-4 over-expression and alleviates cerebral edema after transient focal brain ischemia reperfusion in rats. *Anesthesia and Analgesia*, 2008, vol. 107, no. 6, pp. 2009–2016. https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c313

23. Gu Y. T., Zhang H., Xue Y. X. Dexamethasone treatment modulates aquaporin-4 expression after intracerebral hemorrhage in rats. *Neuroscience Letters*, 2007, vol. 413, no. 2, pp. 126–131.

24. Bhattacharya P., Pandey A. K., Paul S., Patnaik R., Yavagal D. R. Aquaporin-4 inhibition mediates piroxicam-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rodents. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 9, p. e73481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073481

25. Tanimura Y., Hiroaki Y., Fujiyoshi Y. Acetazolamide reversibly inhibits water conduction by aquaporin-4. *Journal of Structural Biology*, 2009, vol. 166, no. 1, pp. 16–21. https://doi.org/10.1016/j.jsb.2008.11.010

26. Gao J., Wang X., Chang Y., Zhang J., Song Q., Yu H., Li X. Acetazolamide inhibits osmotic water permeability by interaction with aquaporin-1. *Analytical Biochemistry*, 2006, vol. 350, no. 2, pp. 165–170. https://doi.org/10.1016/j.ab.2006.01.003

27. Migliati E., Meurice N., DuBois P., Fang J. S., Somasekharan S., Beckett E., Flynn G., Yool A. J. Inhibition of aquaporin-1 and aquaporin-4 water permeability by a derivative of the loop diuretic bumetanide acting at an internal pore-occluding binding site. *Molecular Pharmacology*, 2009, vol. 76, no. 1, pp. 105–112. https://doi.org/10.1124/mol.108.053744

28. Dorward H. S., Du A., Bruhn M. A., Wrin J., Pei J. V., Evdokiou A., Price T. J., Yool A. J., Hardingham J. E. Pharmacological blockade of aquaporin-1 water channel by AqB013 restricts migration and invasiveness of colon cancer cells and prevents endothelial tube formation *in vitro*. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 2016, vol. 35, art. 36. https://doi.org/10.1186/s13046-016-0310-6

29. Yool A. J., Morelle J., Cnops Y., Verbavatz J.-M., Campbell E. M, Beckett E. A. H., Booker G. W., Flynn G., Devuyst O. AqF026 is a pharmacologic agonist of the water channel aquaporin-1. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2013, vol. 24, no. 7, pp. 1045–1052. https://doi.org/10.1681/asn.2012080869

30. Stoenoiu M. S. Corticosteroids induce expression of aquaporin-1 and increase transcellular water transport in rat peritoneum. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, vol. 14, no. 3, pp. 555–565. https://doi.org/10.1097/01.asn.0000053420.37216.9e

31. Crane J. M., Van Hoek A. N., Skach W. R., Verkman A. S. Aquaporin-4 dynamics in orthogonal arrays in live cells visualized by quantum dot single particle tracking. *Molecular Biology of the Cell*, 2008, vol. 19, no. 8, pp. 3369–3378. https://doi.org/10.1091/mbc.e08-03-0322

32. Sripathirathan K., Brown J., Neafsey E. J., Collins M. A. Linking binge alcohol-induced neurodamage to brain edema and potential aquaporin-4 upregulation: evidence in rat organotypic brain slice cultures and *in vivo*. *Journal of Neurotrauma*, 2009, vol. 26, no. 2, pp. 261–273. https://doi.org/10.1089/neu.2008.0682

33. Yool A. J., Brown E. A., Flynn G. A. Roles for novel pharmacological blockers of aquaporins in the treatment of brain oedema and cancer. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2010, vol. 37, no. 4, pp. 403–409. https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2009.05244.x

34. Papadopoulos M. C., Verkman A. S. Potential utility of aquaporin modulators for therapy of brain disorders. *Progress in Brain Research*, 2008, vol. 170, pp. 589–601. https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)00446-9

## Информация об авторах

*Титовец Эрнст Петрович* – д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: eptitovets@gmail.com

*Смеянович Арнольд Федорович* – академик, д-р мед. наук, профессор. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: niinh@mail.ru

*Козич Павел Валерьевич* – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: pvkozich@gmail.com

## Information about the authors

*Ernst P. Titovets* – D. Sc. (Biol.), Professor, Chief researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Nerosurgery (Fr. Skoriny Str., 24, 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzava@yahoo.com

*Arnold F. Smeyanovich* – Academician, D. Sc. (Med.), Professor. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, Fr. Skoriny Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niinh@mail.ru

*Pavel V. Kozich* – anesthesiologist-resuscitator, Head of the Department. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, Fr. Skoriny Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pvkozich@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.37-018.1-001:[616.37-002-02:613.81]
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-108-116

Поступила в редакцию 12.06.2018
Received 12.06.2018

**Л. А. Можейко**

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь*

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ АЦИНАРНЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

**Аннотация.** В обзоре представлен анализ современных сведений об основных механизмах токсичного воздействия алкоголя и его метаболитов на ацинарные клетки поджелудочной железы при остром панкреатите. Показано, что механизмы клеточного повреждения многокомпонентны и тесно взаимосвязаны регуляторными факторами молекулярного уровня. На ранней стадии заболевания они приводят к следующим структурно-функциональным изменениям ацинарных клеток, способствующим преждевременной внутриклеточной активации трипсиногена и аутоагрессии: устойчивому подъему цитозольного $Ca^{2+}$ и избытку митохондриального $Ca^{2+}$, дестабилизации лизосом и зимогенных гранул, нарушению аутофагии, деполяризации митохондрий, снижению выработки АТФ и некрозу.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, ацинарные клетки, острый панкреатит, алкоголь

**Для цитирования:** Можейко, Л. А. Механизмы повреждения ацинарных клеток поджелудочной железы при остром алкогольном панкреатите / Л. А. Можейко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 108–116. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-108-116

**L. A. Mozheiko**

*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

## MECHANISMS OF DAMAGE OF ACINAR PANCREATIC CELLS IN ACUTE ALCOHOL PANCREATITIS

**Abstract.** The review analyzes the current data on the main mechanisms of toxic effects of alcohol and its metabolites on pancreatic acinar cells in acute pancreatitis. It is shown that the mechanisms of cellular damage are multicomponent and closely linked by the regulatory factors of the molecular level. At the early stage of the disease, they lead to the following structural and functional changes in acinar cells that promote the premature intracellular trypsinogen activation and autoaggression: sustained rise of cytosolic $Ca^{2+}$ and excess of mitochondrial matrix $Ca^{2+}$; destabilization due to lysosomes and zymogen granules; debective autophagy; mitochondrial depolarization; decreased ATP production and necrosis.

**Keywords:** pancreas, acinar cells, acute pancreatitis, alcohol

**For citation:** Mozheiko L. A. Mechanisms of damage acinar pancreatic cells in acute alcohol pancreatitis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 108–116 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-108-116

Согласно мировым статистическим данным, алкоголь является одним из лидирующих факторов риска при острых панкреатитах (ОП) [1, 2]. Инициированию заболевания могут способствовать некоторые триггеры и кофакторы внешней и внутренней среды [3]. Изучение заболеваемости панкреатитом, развившемся в результате чрезмерного употребления алкоголя, показало, что доля алкогольного панкреатита среди ОП колеблется в разных странах от 13 % (в Италии) до 60 % (в Венгрии), составляя в большинстве развитых стран около 35 % [4]. Для успешного лечения ОП важно понимание его патофизиологических механизмов. В последнее десятилетие господствующая гипотеза патогенеза заболевания (гипотеза преждевременной активации пищеварительных ферментов) дополнена новыми экспериментальными данными, позволяющими обсудить участие и других факторов в повреждении ацинарных клеток, таких как эндоплазматический стресс, нарушение аутофагии, дисфункция лизосом, митохондрий и других клеточных структур [5, 6]. В качестве общего механизма этих изменений рассматривается нарушение гомеостаза $Ca^{2+}$, вызванное токсическими агентами метаболизма алкоголя.

© Можейко Л. А., 2019

Цель работы – проанализировать современные литературные сведения о механизмах повреждения ацинарных клеток поджелудочной железы на ранней стадии острого алкогольного панкреатита.

Как известно, этанол оказывает на поджелудочную железу прямой токсический эффект, повреждая в первую очередь ацинарные клетки. Панкреатические ацинарные клетки метаболизируют этанол оксидативным и неоксидативным путем. При этом именно генерируемые метаболиты (ацетальдегид, этиловые эфиры жирных кислот) вызывают изменения ацинарных клеток, способствующие преждевременной активации трипсиногена и аутодиггестивному повреждению поджелудочной железы. Они характеризуются увеличением содержания пищеварительных и лизосомальных ферментов, дестабилизацией лизосом и зимогенных гранул, нарушением аутофагии, устойчивым увеличением концентрации цитозольного и митохондриального $Ca^{2+}$, деполяризацией митохондрий и снижением АТФ, увеличением активности транскрипционных факторов (NF-kB и AP-1) [7, 8]. Предполагается наличие нескольких сигнальных путей и молекул воздействия токсических агентов на ацинарные клетки.

Механизмы преждевременной активации трипсиногена, вызывающей в последующем аутопереваривание ткани поджелудочной железы и развитие панкреатита, полностью не выяснены. Однако благодаря фундаментальным коллективным исследованиям ученых ряда ведущих научных учреждений различных стран (Британии, США, Японии, России, Украины и др.) достигнуты существенные успехи в понимании этого патофизиологического процесса [6, 7].

В течение ряда лет основным механизмом образования и аккумуляции активного трипсина при панкреатите считается увеличенная конвертация его из трипсиногена с помощью катепсина В [9, 10]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что катепсин В играет доминирующую роль в активации трипсиногена [9]. У мышей удаление гена, кодирующего катепсин В, в 50 % случаев предотвращает активацию трипсиногена и уменьшает выраженность ОП. Одна из предложенных гипотез, так называемая colocalization hypothesis, постулирует, что совместная локализация катепсина В и трипсиногена при нарушении сегрегации катепсина В приводит к перераспределению фермента в зимоген-содержащие компартменты ацинарных клеток, что предполагает активацию трипсина и инициацию ОП.

В нормальных условиях пищеварительные ферменты и лизосомальные гидролазы, формирующиеся в ацинарных клетках в комплексе Гольджи, далее транспортируются разными путями. Зимогенные гранулы, содержащие пищеварительные проферменты, заполняют свои компартменты в апикальной части цитоплазмы ацинарной клетки, а лизосомы с гидролазами – соответственно свои. Допускается, что на ранних стадиях развития острого экспериментального панкреатита возможно нарушение сортировки этих веществ и их транспортных путей, которое приводит к тому, что пищеварительные проферменты, попадая во внутриклеточные компартменты, содержащие лизосомные гидролазы, впоследствии сливаются с ними, образуя цитоплазматические вакуоли. На моделях экспериментального панкреатита у крыс показано, что этанол увеличивает способность панкреатических ацинарных клеток к синтезу пищеварительных и лизосомальных ферментов. Отмечается увеличение уровня менеджера РНК (мРНК) для липазы, трипсиногена, химотрипсиногена и лизосомального фермента – катепсина В [10, 11]. Это увеличивает потенциальную возможность их контакта и слияния. Есть основания считать, что в случаях острого экспериментального панкреатита, сопровождающихся блоком секреции зимогенов в просвет ацинусов, пищеварительные ферменты и лизосомальные гидролазы могут мигрировать из апикальной в базолатеральную часть ацинарной клетки и там сливаться. Часто наблюдаются оба пути образования таких цитоплазматических вакуолей. Слияние зимогенных гранул и лизосомальных гидролаз может привести к преждевременной активизации пищеварительных проферментов, прежде всего трипсиногена [9]. Установлено, что активация пищеварительных ферментов внутри ацинарных клеток происходит быстро (по экспериментальным данным, в пределах 15 мин).

В последние годы предложена другая, альтернативная, гипотеза механизма накопления цитоплазматических вакуолей и активации трипсина [12, 13]. Авторы этой гипотезы (разработка которой продолжается и в настоящее время) не обнаружили увеличения катепсина В в зимоген-

содержащей фракции при экспериментальном панкреатите и считают активацию трипсина следствием глубокого нарушения аутофагии. Аутофагия, главным образом макрофагия, – ступенчатый биологический процесс в виде комплексного физиологического ответа, включающего лизосом-опосредованный процессинг и разрушение длительно живущих белков и органелл с дальнейшим использованием их составляющих. На первом его этапе формируются аутофагосомы – вакуоли, содержащие субстанции, секвестрированные из цитоплазмы и подлежащие деградации. Далее они сливаются с эндосомами с образованием амфисом, а затем – аутофагических лизосом, содержащих лизосомальные гидролазы, важнейшими из которых являются гидролазы семейства цистеиновых протеаз – катепсинов, таких как катепсин B и катепсин L, расщепляющих поглощенные субстанции [10, 12, 14]. Формирование цитоплазматических вакуолей в ацинарных клетках поджелудочной железы (заметный патологический признак ОП) отмечалось как в экспериментальных, так и в клинических работах и ранее [14, 15, 16]. Однако детально роль аутофагии в их образовании и индуцировании заболевания стала изучаться только в последнее десятилетие. В настоящее время можно констатировать, что взгляды исследователей на этот процесс неоднозначны.

Одни убеждены, что внутриклеточные компоненты, в том числе гранулы зимогенов, попадают в аутофагосомы при ОП в результате чрезмерной аутофагии. При слиянии с лизосомами трипсиноген гидролизуется в активный трипсин, что является стартовым механизмом развития заболевания [17]. Это заключение было основано на наблюдаемом увеличении уровня LC3-II и количества LC3-позитивных вакуолей, которое демонстрируется в исследованиях при моделируемом панкреатите.

LC3 – микротубулярный белок, который в процессе аутофагии конвертируется из цитозольного LC3-1 в LC3-2, встраивается в мембраны аутофагосом и считается их маркером. Однако существует мнение, что использованные параметры могут указывать не только на активацию аутофагического пути, но и на его нарушения [18].

Рассматривается два возможных механизма нарушения аутофагического пути при ОП. Один из них – это блокада слияния аутофагосом и поздних эндосом-лизосом, как это наблюдается при лизосомных болезнях [19]. Блокада может быть связана с нарушением формирования мембраны лизосом. Главные компоненты лизосомальной мембраны и главный регулятор финальной стадии аутофагического процесса слияния аутофагосомы с лизосомой – лизосом-ассоцированные мембранные белки (гликозилированные белки) – LAMP-2 [20–22]. На основании того, что при этанол/липосахаридной модели ОП эксиpессия LAMP-2 в панкреатических ацинарных клетках снижалась, наблюдаемые в большом количестве вакуоли исследователи отнесли к аутофагосомам вследствие нарушения их слияния с лизосомами [23].

Предложено и второе объяснение, согласно которому нарушение аутофагического пути связано с замедлением процессинга лизосомальных протеаз (капепсина L и катепсина B) в их полностью активные зрелые формы [12, 24, 25]. Это заключение подтверждается результатами электонно-микроскопических и иммуногистохимических исследований поджелудочной железы, полученными при моделировании экспериментального алкогольного панкреатита [12]. В ацинарных клетках показаны два морфологически различных типа вакуолей, которые классифицируются как ранние аутофагические вакуоли (преимущественно аутофагосомы), содержащие интактный секвестрированный материал, и поздние аутофагические вакуоли (преимущественно аутолизосомы), содержащие частично расщепленный материал. Авторы считают, что большое количество поздних аутофагических вакуолей с частично расщепленным материалом, а также увеличение совместно локализованных маркеров лизосом Rab7 и LAMP-2 с аутофагосомным маркером LC3, которое не наблюдается, если блокируется образование аутолизосом, свидетельствуют о том, что нарушение аутофагического пути не связано с этим механизмом [12]. Предполагается, что в лизосомах нарушается баланс между катепсином L, который участвует в деградации трипсиногена и трипсина, и катепсином B, который конвертирует трипсиноген в трипсин. Недостаточная лизосомальная деградация катепсином L, в связи с задержкой его созревания, и увеличенная конвертация катепсином B способствуют внутриклеточному накоплению активного трипсина [12]. Механизмы, ответственные за нарушение процессинга катепсина, изучаются.

Однако наличия только катепсина В в образующихся вакуолях недостаточно для активации трипсиногена. Другое условие для этого процесса – низкий вакуольный pH. Кислый pH повышает уровень каталитической активности катепсина В, необходимый для активации трипсиногена. Недавно идентифицирована вакуолярная АТФаза (vATPase), с помощью которой в эти вакуоли нагнетаются протоны для снижения pH [26].

Некоторые из описанных выше признаков заболевания – нарушение аутофагии, замедление созревания катепсинов, уменьшенная деградация белка, вакуолизация и смерть клеток – схожи с наблюдаемыми при лизосомных заболеваниях, вследствие чего некоторые исследователи считают возможным отнести ОП к группе лизосомальных патологий [12, 27].

Следует отметить, что рассмотренные механизмы активации трипсиногена установлены на экспериментальных моделях ОП у грызунов. Роль этих механизмов в развитии ОП у человека еще требует подтверждений. Известно, что кроме активации катепсинами трипсиноген человека способен к процессу аутоактивации. В норме фракция человеческого трипсиногена активируется трипсином при низких значениях pH и становится патологической только при блоке секреции. Этот процесс регулируется эндогенными ингибиторами протеаз (a1-антитрипсин, ПИТ). Ингибиторы блокируют активность трипсина, предотвращая аутоактивацию трипсиногена. Если блокирующей способности антипротеазных систем недостаточно, происходит преждевременная массивная активация трипсиногена и запускается каскад активации трипсином остальных пищеварительных ферментов. В поддержку теории преждевременной активации трипсиногена и аутопереваривания при остром панкреатите послужили открытия в области мутации генов. У пациентов с наследственным панкреатитом идентифицированы две мутации трипсиногена, препятствующие инактивации трипсина, вследствие чего создается возможность формирования активного трипсина, устойчивого к деградации, с последующей активацией им других пищеварительных ферментов. У генетически модифицированных мышей с индуцированным ОП отсутствие трипсиногена 7-го гена – аналога катионического трипсиногена человека – оказывает протективный эффект на поджелудочную железу. Предполагается, что именно преждевременная активация пищеварительных проферментов, вызванная мутацией трипсиногена, играет основную роль в развитии наследственного панкреатита у человека [28].

В настоящее время механизм повреждения ацинарных клеток при ОП представляется как многокомпонентный процесс, в котором в качестве одного из регулирующих факторов молекулярного уровня рассматривается нарушение гомеостаза $Ca^{2+}$. На экспериментальных моделях острого алкогольного панкреатита получены данные, подтверждающие, что избыточные кальциевые сигналы могут в конечном итоге привести к некрозу ацинарных клеток, способствуя, с одной стороны, преждевременной активации трипсина, с другой – деполяризации митохондрий и снижению АТФ [7, 8].

В физиологических условиях большая часть кальция депонируется в эндоплазматической сети (ЭС), локализованной в базолатеральной части секреторных клеток. В экспериментальных работах на изолированных панкреатических клетках и небольших кластерах установлено, что под влиянием стимуляторов (ацетилхолина, холецистокинина) ионы кальция освобождаются и запускают секреторный процесс [29].

Хотя большинство работ по изучению кальциевых сигналов выполнены на изолированных клетках мышей, основные результаты были подтверждены на изолированных ацинарных клетках человека и поджелудочной железе животных *in vivo* [30]. Установлено, что внутриклеточным медиатором, через который действуют стимуляторы секреции, является инозитолтрифосфат ($JP_3$), рецепторы к которому расположены преимущественно в мембранах ЭС [31]. Однако в апикальной зоне ацинарных клеток, где встречаются только тонкие элементы ЭС, проникающие к апикальной мембране [32], иммуногистохимически обнаружена значительная концентрация инозитолтрифосфатных рецепторов [33]. Открытие $JP_3$ в изолированных зимогенных гранулах [34] позволило предположить, что сигналы $Ca^{2+}$ могут возникать из зимогенных гранул, что позже было детально продемонстрировано [35].

Введение физиологических доз стимуляторов секреции $JP_3$ способствует быстрому и временному повышению уровня $Ca^{2+}$ как внутриклеточного вторичного мессенджера для экзоцитоза

пищеварительных ферментов, освобождая его преимущественно из зимогенных гранул. Внутриклеточный уровень $Ca^{2+}$ строго контролируется. Расстройство регулирующих механизмов нарушает его гомеостаз. Гиперстимуляция высокими дозами секретагог вызывает устойчивый патологический подъем цитозольного $Ca^{2+}$, обусловленный выходом его из внутриклеточных депо, что приводит к активации трипсина и формированию вакуолей. Предполагается, что токсичные неокисленные метаболиты алкоголя и длинноцепочных жирных кислот, подобно высоким дозам секретагог, способствуют увеличению $JP_3$, опосредуя массивное и продолжительное освобождение $Ca^{2+}$ из зимогенных гранул и ЭС в цитозоль [36]. Значительная потеря $Ca^{2+}$, рассматриваемого в качестве стабилизирующего фактора зимогенов для защиты от аутоактивации и аутопереваривания, может привести к лизису зимогенов. Снижение $Ca^{2+}$ в ЭС триггирует поступление внеклеточного кальция через открывающиеся каналы $SOC_S$ (store-operated channels) плазматической мембраны [37]. Кроме того, угнетение АТФ-азы кальциевого насоса гладкой ЭС (SERCA) и кальциевой АТФ-азы плазматической мембраны (PMCA) способствует увеличению внутриклеточного кальция и повреждению ацинарных клеток метаболитами этанола [38].

Существует ряд механизмов, которые позволяют клетке справиться с перегрузкой кальцием при условии непродолжительного увеличения его уровня. Среди таких механизмов важная роль принадлежит митохондриям, которые могут захватывать и депонировать довольно большие количества кальция. Однако стойкая и продолжительная высокая перегрузка кальцием приводит к дисфункции митохондрий, нарушению продукции АТФ и некрозу [6, 35]. Установлено, что при ОП, моделируемом у мышей комбинацией этанола и пальмитолеиновой кислоты (FAEE-AP), которые вместе образуют в клетках токсичные этиловые эфиры жирных кислот [38], открываются неспецифические каналы внутренней мембраны митохондрий (MPTP), что приводит к потере электрохимического потенциала, необходимого для синтеза АТФ [7, 35].

Ацинарные клетки – экзокринные клетки с высокой секреторной активностью, которые зависимы от продукции АТФ [29]. Совместное исследование MPTP большим коллективом авторов Британии, США, Украины и других стран, выполненное на нескольких моделях панкреатита у мышей, в том числе FAEE-AP, и изолированных ацинарных клетках мышей и человека с применением современных биологических методов, включая конфокальную микроскопию [7], привело к заключению о важной роли увеличения проницаемости кальциевых митохондриальных каналов в развитии панкреатита. Согласно полученным экспериментальным данным, инозитолтрифосфатные и рианозиновые рецепторы панкреатических ацинарных клеток очень уязвимы к токсическому влиянию метаболитов этанола, увеличивая открытие кальциевых каналов и снижая продукцию АТФ [38]. Без достаточного уровня АТФ избыток цитозольного $Ca^{2+}$ вызывает порочный круг, в котором низкая способность транспортной АТФ-азы SERCA и PMCA нарушает кальциевый гомеостаз, поддерживая дальнейшее повреждение митохондрий и ускоряя некротическую смерть клеток. Как известно, гибель панкреатоцитов при ОП происходит путем некроза, апоптоза и аутофагии [39, 40].

Существует мнение, что для успешного апоптоза, в частности для формирования апоптосомы, ацинарная клетка нуждается в макроэргах [41]. Замечено, что при подъеме $Ca^{2+}$, вызванном секретагогами, отмечается временный подъем АТФ в цитозоле и митохондриях [38]. Вследствие коллапса потенциала митохондриальных мембран и истощения АТФ при экспериментальном ОП перегрузка $Ca^{2+}$ в результате воздействия неокисленных метаболитов этанола не сопровождается сопутствующим подъемом уровня цитозольного и митохондриального АТФ ацинарных клеток, а заканчивается их некрозом [42]. Угнетение открытия каналов MPTP фармакологическими средствами защищает митохондриальные мембраны, синтез АТФ и предупреждает некроз ацинарных клеток, обусловленный патологическим увеличением $Ca^{2+}$. В связи с этим ингибиторы открытия каналов MPTP рассматриваются в качестве потенциальных лекарственных средств при ОП [7]. Следовательно, $Ca^{2+}$ и митохондрии не только принимают участие в регуляции функций ацинарных клеток, но и являются важными посредниками их гибели в виде некроза либо апоптоза, от чего во многом зависит дальнейшее течение заболевания. Предполагается, что под влиянием этанола и его метаболитов в ацинарных клетках усиливается генерация активных

форм кислорода. Выделение свободных радикалов кислорода и окислительный стресс запускают механизм перекисного окисления липидов, что приводит к истощению внутриклеточных антиоксидантных систем, повреждению мембран, перемещению ядерного фактора карра В (NF-kB) в ядра. Этот фактор индуцирует транскрипцию в ядре нескольких генов мишеней с дальнейшим синтезом хемокинов и провоспалительных цитокинов [43]. Активация транскрипционного фактора NF-kB вовлекает воспалительный путь в патогенез ОП. Возможно, что перемещение NF-kB – ранняя, не зависимая от активации трипсиногена реакция. Роль редокс-состояния в активации трипсиногена и NF-kB, их взаимоотношения при развитии ОП продолжают обсуждаться [5, 43].

Таким образом, проанализированные литературные сведения, базирующиеся в основном на результатах экспериментальных работ, моделирующих ОП, свидетельствуют, что этанол и токсичные продукты, образующиеся в ацинарных клетках поджелудочной железы в результате метаболизма (ацетальдегид, этиловые эфиры жирных кислот), можно рассматривать в качестве патогенетических факторов заболевания. Механизмы вызываемых повреждений ацинарных клеток многокомпонентны и тесно связаны между собой. На начальной стадии заболевания они приводят к следующим структурно-функциональным изменениям ацинарных клеток, способствующим преждевременной внутриклеточной активации трипсиногена и аутоагрессии: устойчивому увеличению цитозольного и митохондриального кальция, дестабилизации лизосом и зимогенных гранул, нарушению аутофагии, деполяризации митохондрий, снижению АТФ и некрозу.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М. В. Лысенко [и др.]. – М. : Литтерра, 2010. – 165 с.

2. Маев, И. В. Болезни поджелудочной железы : в 2 т. / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. – М. : Медицина, 2008. – Т. 2. – 558 с.

3. Lankisch, P. G. Acute pancreatitis / P. G. Lankisch, M. Apte, P. A. Banks // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 2. – P. 3–13.

4. Acute pancreatitis in five european countries: etiology and mortality / L. Gullo [et al.] // Pancreas. – 2002. – Vol. 24, N 3. – P. 223–227. https://doi.org/10.1097/00006676-200204000-00003

5. Singh, P. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: current understanding / P. Singh, P. K. Garg // Indian J. Gastroenterol. – 2016. –Vol. 35, N 3. – P. 153–166. https://doi.org/10.1007/s12664-016-0647-y

6. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology / O. Gryshchenko [et al.] // J. Physiol. – 2018. – Vol. 596, N 14. – P. 2663–2678. https://doi.org/10.1113/jp275395

7. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevent acute pancreatitis by protecting production of ATP / R. Mukherjee [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 65, N 8. – P. 1333–1346. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308553

8. Gukovsky, I. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis / I. Gukovsky, S. J. Pandol, A. S. Gukovskaya // Antioxid. Redox Signal. – 2011. – Vol. 15, N 10. – P. 2699–2710. https://doi.org/10.1089/ars.2011.4068

9. Caerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic aciniis mediated by cathepsin B / A. K. Saluja [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113, N 1. – P. 304–310. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70108-2

10. Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells / M. W. Sherwood [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, N 13. – P. 5674–5679. https://doi.org/10.1073/pnas.0700951104

11. Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes / M. V. Apte [et al.] // Gut. – 1995. – Vol. 36, N 2. – P. 287–293. https://doi.org/10.1136/gut.36.2.287

12. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis / O. A. Mareninova [et al.] // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119, N 11. – P. 3340–3355. https://doi.org/10.1172/jci38674

13. MiR-352 participates in the regulation of trypsinogen activation in pancreatic acinar cells by influencing the function of autophagic lysosomes / Z. Song [et al.] // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, N 13. – P. 10868–10879. https://doi.org/10.18632/oncotarget.24220

14. Parzych, K. R. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation / K. R. Parzych, D. J. Klionsky // Antioxid. Redox Signal. – 2014. – Vol. 20, N 3. – P. 460–473. https://doi.org/10.1089/ars.2013.5371

15. Pancreatic acinar ultrastructure in human acute pancreatitis/ H. Helin [et al.] // Virchows. Arch. A Pathol. Anat. Histol. – 1980. – Vol. 387, N 3. – P. 259–270. https://doi.org/10.1007/bf00454829

16. Niederau, C. Intracellular vacuoles in experimental acute pancreatitis in rats and mice are an acidifid compartment / C. Niederau, J. H. Grendell // J. Clin. Invest. – 1988. – Vol. 81, N 1. – P. 229–236. https://doi.org/10.1172/jci113300

17. Calcium dependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells / M. Raraty [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, N 24. – P. 13126–13131. https://doi.org/10.1073/pnas.97.24.13126

18. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes / D. J. Klionsky [et al.] // Autophagy. – 2008. – Vol. 4. – P. 151–175.

19. Nixon, R. A. Neurodegenerative lysosomal disorders: a continuum from development to late age / R. A. Nixon, D.-S. Yang, J.-H. Lee // Autophagy. – 2008. – Vol. 4, N 5. – P. 590–599. https://doi.org/10.4161/auto.6259

20. Role of LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy / E.-L. Eskelinen [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2002. – Vol. 13, N 9. – P. 3355–3368. https://doi.org/10.1091/mbc.e02-02-0114

21. LAMP proteins are required for fusion of lysosomes with phagosomes / K. K. Huynh [et al.] // EMBO J. – 2007. – Vol. 26, N 2. – P. 313–324. https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601511

22. Levine, B. Autophagy in the pathogenesis of disease / B. Levine, G. Kroemer // Cell. – 2008. – Vol. 132, N 1. – P. 27–42. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018

23. Impaired autolysosome formation correlates with Lamp-2 depletion: role of apoptosis, autophagy, and necrosis in pancreatitis / F. Fortunato [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137**,** N 1. – P. 350–360.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.003

24. Gukovskaya, A. S. Autophagy and pancreatitis / A. S. Gukovskaya, I. Gukovsky // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2012. – Vol. 303, N 9. – P. 993–1003. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00122.2012

25. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer / I. Gukovsky [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144, N 6. – P. 1199–1209.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.007

26. Vacuolar ATPase regulates zymogen activation in pancreatic acini / S. D. Waterford [et al.] / J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 280, N 7. – P. 5430–5434. https://doi.org/10.1074/jbc.m413513200

27. Czaja, M. J. Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease / M. J. Czaja // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140, N 7. – P. 1895–1908. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.038

28. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene / D. C. Whitcomb [et al.] // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 14, N 2. – P. 141–145. https://doi.org/10.1038/ng1096-141

29. Petersen, O. H. Polarized calcium signaling in exocrine gland cells / O. H. Petersen, A. V. Tepikin // Annu. Rev. Physiol. – 2008. – Vol. 70, N 1. – P. 273–299. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100618

30. *Ex vivo* human pancreatic slice preparations offer a valuable model for studying pancreatic exocrine biology / T. Liang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2017. – Vol. 292, N 14. – P. 5957–5969. https://doi.org/10.1074/jbc.m117.777433

31. Long-distance communication between muscarinic receptors and $Ca^{2+}$ release channels revealed by carbachol uncaging in cell-attached patch pipette / M. C. Ashby [et al.] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, N 23. – P. 20860–20864. https://doi.org/10.1074/jbc.m302599200

32. Berridge, M. J. Inositol trisphosphate and calcium signaling / M. J. Berridge // Nature. – 1993. – Vol. 361. – P. 315–325.

33. The distribution of the endoplasmic reticulum in living pancreatic acinar cells / O. V. Gerasimenko [et al.] // Cell. Calcium. – 2002. – Vol. 32, N 5–6. – P. 261–268. https://doi.org/10.1016/s0143416002001938

34. Polarized expression of $Ca^{2+}$ channels in pancreatic and salivary gland cells – correlation with initiation and propagation of [$Ca^{2+}$] I waves / M. G. Lee [et al.] // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272, N 25. – P. 15765–15770. https://doi.org/10.1074/jbc.272.25.15765

35. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells / S. G. Voronina [et al.] // Gastroenterology. – 2010 – Vol. 138, N 5. – P. 1976–1987.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.037

36. Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on Ca2+ release via acid store IP3 receptors / J. V. Gerasimenko [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106, N 26. – P. 10758–10763. https://doi.org/10.1073/pnas.0904818106

37. Petersen, O. H. $Ca^{2+}$ tunneling through the ER lumen as a mechanism for delivering $Ca^{2+}$ entering via store-operated $Ca^{2+}$ channels to specific target sites / O. H. Petersen, R. Courjaret, K. Machaca // J. Physiol. – 2017. – Vol. 595, N 10. – P. 2999–3014. https://doi.org/10.1113/jp272772

38. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced $Ca^{2+}$-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis / W. Huang [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 63, N 8. – P. 1313–1324. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304058

39. Gukovskaya, A. S. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer / A. S. Gukovskaya, S. J. Pandol // Pancreatology. – 2004. – Vol. 4, N 6. – P. 567–586. https://doi.org/10.1159/000082182

40. Острый панкреатит: морфологические аспекты течения заболевания / В. Г. Фирсова [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. – 2014. – Т. 19, №1. – С. 86–95.

41. Thrower, E. C. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury / E. C. Thrower, F. S. Gorelick, S. Z. Husainb // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26, N 5. – P. 484–489. https://doi.org/10.1097/mog.0b013e32833d119e

42. Gerasimenko, J. V. The role of $Ca^{2+}$ in the pathophysiology of pancreatitis / J. V. Gerasimenko, O. V. Gerasimenko, O. H. Petersen // J. Physiol. – 2013. – Vol. 592, N 2. – P. 269–280. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261784

43. The role of NF-kappa B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis / Z. Rakonczay [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 57, N 2. – P. 259–267. https://doi.org/10.1136/gut.2007.124115

## References

1. Lysenko M., Devyatov A., Ursov S., Pas'ko V., Gritsyuk A. *Acute pancreatitis. Differentiated diagnostic and treatment tactics.* Moscow, Litterra Publ., 2010. 165 p. (in Russian).

2. Maev I. V., Kucheryavyi Yu. A. *Diaseases of the pancreas. Vol. 2.* Moscow, Meditsina Publ., 2008. 558 p. (in Russian).

3. Lankisch P. G., Apte M., Banks P. A. Acute pancreatitis. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* [Gastroenterology of St. Petersburg], 2017, no. 2, pp. 3–13.

4. Gullo L., Migliori M., Olah A., Farkas G., Levy P., Arvanitakis C., Lankisch P., Beger H. Acute pancreatitis in five european countries: etiology and mortality. *Pancreas*, 2002, vol. 24, no. 3, pp. 223–227. https://doi.org/10.1097/00006676-200204000-00003

5. Singh P., Garg P. K. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: current understanding. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2016, vol. 35, no. 3, pp. 153–166. https://doi.org/10.1007/s12664-016-0647-y

6. Gryshchenko O., Gerasimenko J. V., Peng S., Gerasimenko O. V., Petersen O. H. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology. *Journal of Physiology*, 2018, vol. 596, no. 14, pp. 2663–2678. https://doi.org/10.1113/jp275395

7. Mukherjee R., Mareninova O. A., Odinokova I. V., Huang W., Murphy J., Chvanov M. [et al.]. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevent acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut*, 2015, vol. 65, no. 8, pp. 1333–1346. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308553

8. Gukovsky I., Pandol J. S., Gukovskaya A. S. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2011, vol. 15, no. 10, pp. 2699–2710. https://doi.org/10.1089/ars.2011.4068

9. Saluja A. K., Donovan E. A., Yamanaka K., Yamaguchi Y., Hofbauer B., Steer M. L. Caerulein-induced *in vitro* activation of trypsinogen in rat pancreatic acinus mediated by cathepsin B. *Gastroenterology*, 1997, vol. 113, pp. 304–310. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70108-2

10. Sherwood M. W., Prior I. A., Voronina S. G., Barrow S. L., Woodsmith J. D., Gerasimenko O. V., Petersen O. H., Tepikin A. V. Activation of trypsinogen in large endocytic vacuoles of pancreatic acinar cells. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 2007, vol. 104, no. 13, pp. 5674–5679. https://doi.org/10.1073/pnas.0700951104

11. Apte M. V., Wilson J. S., Korsten M. A., McCaughan G. W., Haber P. S., Pirola R. C. Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes. *Gut*, 1995, vol. 36, no. 2, pp. 287–293. https://doi.org/10.1136/gut.36.2.287

12. Mareninova O. A., Hermann K., French S. W., O'Konski M. S., Pandol S. J., Webster P., Erickson A. H., Katunuma N., Gorelick F. S., Gukovsky I., Gukovskaya A. S. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *Journal of Clinical Investigate*, 2009, vol. 119, no. 11, pp. 3340–3355. https://doi.org/10.1172/jci38674

13. Song Z., Huang Y., Liu C., Lu M., Li Z., Sun B., Zhang W., Xue D. MiR-352 participates in the regulation of trypsinogen activation in pancreatic acinar cells by influencing the function of autophagic lysosomes. *Oncotarget*, 2018, vol. 9, no. 13, pp. 10868–10879. https://doi.org/10.18632/oncotarget.24220

14. Parzych K. R., Klionsky D. J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2014, vol. 20, no. 3, pp. 460–473. https://doi.org/10.1089/ars.2013.5371

15. Helin H., Mero M., Markkula H., Helin M. Pancreatic acinar ultrastructure in human acute pancreatitis. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histolology*, 1980, vol. 387, no. 3, pp. 259–270. https://doi.org/10.1007/bf00454829

16. Niederau C., Grendell J. H. Intracellular vacuoles in experimental acute pancreatitis in rats and mice are an acidifid compartment. *Journal Clinical Investigate*, 1988, vol. 81, no. 1, pp. 229–236. https://doi.org/10.1172/jci113300

17. Raraty M., Ward J., Erdemli G., Vaillant C., Neoptolemos J. P., Sutton R., Petersen O. H. Calciumdependent enzyme activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 2000, vol. 97, no. 24, pp. 13126–13131. https://doi.org/10.1073/pnas.97.24.13126

18. Klionsky D. J., Abeliovich H., Agostinis P., Agrawal D. K., Aliev G., Askew D. S. [et al.]. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes. *Autophagy*, 2008, vol. 4, pp. 151–175.

19. Nixon R. A., Yang D.-S., Lee J.-H. Neurodegenerative lysosomal disorders: a continuum from development to late age. *Autophagy*, 2008, vol. 4, no. 5, pp. 590–599. https://doi.org/10.4161/auto.6259

20. Eskelinen E.-L., Illert A. L., Tanaka Y., Schwarzmann G., Blanz J., Von Figura K., Saftig P. Role of LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy. *Molecular Biology of the Cell*, 2002, vol. 13, no. 9, pp. 3355–3368. https://doi.org/10.1091/mbc.e02-02-0114

21. Huynh K. K., Eskelinen E.-L., Scott C. C., Malevanets A., Saftig P., Grinstein S. LAMP proteins are required for fusion of lysosomes with phagosomes. *European Molecular Biology Organizatiion Journal*, 2007, vol. 26, no. 2, pp. 313–324. https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601511

22. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 2008, vol. 132, no. 1, pp. 27–42. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018

23. Fortunato F., Bürgers H., Bergmann F., Rieger P., Büchler M. W., Kroemer G., Werner J. Impaired autolysosome formation correlates with Lamp-2 depletion: role of apoptosis, autophagy, and necrosis in pancreatitis. *Gastroenterology*, 2009, vol. 137, no. 1, pp. 350–360.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.003

24. Gukovskaya A. S., Gukovsky I. Autophagy and pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2012, vol. 303, no. 9, pp. 993–1003. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00122.2012

25. Gukovsky I., Li N., Todoric J., Gukovskaya A., Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2013, vol. 144, no. 6, pp. 1199–1209.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.007

26. Waterford S. D., Kolodecik T. R., Thrower E. C., Gorelick F. S. Vacuolar ATPase regulates zymogen activation in pancreatic acini. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, vol. 280, no. 7, pp. 5430–5434. https://doi.org/10.1074/jbc.m413513200

27. Czaja M. J. Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease. *Gastroenterology*, 2011, vol. 140, no. 7, pp. 1895–1908. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.038

28. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A., Furey W., Sossenheimer M. J., Ulrich Ch. D., Martin S. P. [et al.]. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genetics*, 1996, vol. 14, no. 2, pp. 141–145. https://doi.org/10.1038/ng1096-141

29. Petersen O. H., Tepikin A. V. Polarized calcium signaling in exocrine gland cells. *Annual Review of Physiology*, 2008, vol. 70, no. 1, pp. 273–299. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100618

30. Liang T., Dolai S., Xie L., Winter E., Orabi A. I., Karimian N., CosenBinker L. I., Huang Y.-C., Thorn P., Cattral M. S., Gaisano H. Y. *Ex vivo* human pancreatic slice preparations offer a valuable model for studying pancreatic exocrine biology. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, vol. 292, no. 14, pp. 5957–5969. https://doi.org/10.1074/jbc.m117.777433

31. Ashby M. C., Camello-Almaraz C., Gerasimenko O. V., Petersen O. H., Tepikin A. V. Long-distance communication between muscarinic receptors and $Ca^{2+}$ release channels revealed by carbachol uncaging in cell-attached patch pipette. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, vol. 278, no. 23, pp. 20860–20864. https://doi.org/10.1074/jbc.m302599200

32. Berridge M. J. Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature*, 1993, vol. 361, pp. 315–325.

33. Gerasimenko O. V., Gerasimenko J. V., Rizzuto R. R., Treiman M., Tepikin A. V., Petersen O. H. The distribution of the endoplasmic reticulum in living pancreatic acinar cells. *Cell Calcium*, 2002, vol. 32, no. 5–6, pp. 261–268. https://doi.org/10.1016/s0143416002001938

34. Lee M. G., Xu X., Zeng W. Z., Diaz J., Wojcikiewicz R. J. H., Kuo T. H., Wuytack F., Racymaekers L., Muallem S. Polarized expression of $Ca^{2+}$ channels in pancreatic and salivary gland cells – correlation with initiation and propagation of $[Ca^{2+}]$ I waves. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, vol. 272, no. 25, pp. 15765–15770. https://doi.org/10.1074/jbc.272.25.15765

35. Voronina S. G., Barrow S. L., Simpson A. W. M., Gerasimenko O. V., Da Silva Xavier G., Rutter G. A., Petersen O. H., Tepikin A. V. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology*, 2010, vol. 138, no. 5, pp. 1976–1987.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.037

36. Gerasimenko J. V., Lur G., Sherwood M. W., Ebisui E., Tepikin A. V., Mikoshiba K., Gerasimenko O. V., Petersen O. H. Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on $Ca^{2+}$ release via acid store IP3 receptors. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 2009, vol. 106, no. 26, pp. 10758–10763. https://doi.org/10.1073/pnas.0904818106

37. Petersen O. H., Courjaret R., Machaca K. $Ca^{2+}$ tunneling through the ER lumen as a mechanism for delivering $Ca^{2+}$ entering via store-operated $Ca^{2+}$ channels to specific target sites. *Journal of Physiology*, 2017, vol. 595, no. 10, pp. 2999–3014. https://doi.org/10.1113/jp272772

38. Huang W., Booth D. M., Cane M. C., Chvanov M., Javed M. A., Elliott V. L. [et al.]. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced $Ca^{2+}$-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis. *Gut*, 2013, vol. 63, no. 8, pp. 1313–1324. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304058

39. Gukovskaya A. S., Pandol S. J. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology*, 2004, vol. 4, no. 6, pp. 567–586. https://doi.org/10.1159/000082182

40. Firsova V. G., Parshikov V. V., Kuznetsov S. S., Bugrova M. L., Yakovleva E. I. Acute pancreatitis: morphological aspects of the course of the disease. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii* [Annals of surgical hepatology], 2014, vol. 19, no. 1, pp. 86–95 ( in Russian).

41. Thrower E. C., Gorelick F. S., Husainb S. Z. Molecular and cellular mechanisms of pancreatic injury. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2010, vol. 26, no. 5, pp. 484–489. https://doi.org/10.1097/mog.0b013e32833d119e

42. Gerasimenko J. V., Gerasimenko O. V., Petersen O. H. The role of $Ca^{2+}$ in the pathophysiology of pancreatitis. *Journal of Physiology*, 2013, vol. 592, no. 2, pp. 269–280. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261784

43. Rakonczay Z., Hegyi P., Takacs T., McCarroll J., Saluja A. K. The role of NF-kappa B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*, 2007, vol. 57, no. 2, pp. 259–267. https://doi.org/10.1136/gut.2007.124115

## 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. Mozheiko* – 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 616.711-002-08
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-117-128

Поступила в редакцию 06.02.2018
Received 06.02.2018

**Е. В. Кундер**

*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

**Аннотация.** Спондилоартриты представляют собой группу заболеваний, характеризующихся первично хроническим, прогрессирующим воспалительным процессом с поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений) и периферических суставов, имеющих некоторые общие этиопатогенетические и клинические признаки.

Современная концепция спондилоартритов предусматривает выделение преимущественно аксиального и преимущественно периферического вариантов заболевания.

Проблема спондилоартритов находится в центре внимания медицинской общественности. Изучению аспектов возникновения и развития заболевания, терапии и профилактики прогрессирования болезни посвящены научные исследования ведущих ревматологических центров. Значительный прогресс достигнут в лечении спондилоартритов.

В статье изложены современные рекомендации по ведению пациентов с аксиальным спондилоартритом.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, лечение, мониторинг

**Для цитирования:** Кундер, Е. В. Рекомендации по ведению пациентов с аксиальным спондилоартритом / Е. В. Кундер // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 117–128. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-117-128

**A. V. Kundzer**

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

## RECOMMENDATIONS ON THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

**Abstract.** Spondyloarthritis is a group of diseases characterized by a primarily chronic, progressive inflammatory process with the affection of the axial skeleton (spine and sacroiliac joints) and peripheral joints having some common etiopathogenetic and clinical signs.

The modern concept of spondyloarthritis involves the isolation of predominantly axial and predominantly peripheral variants of the disease.

The problem of spondyloarthritis is in the center of attention of the medical community. Studies of the leading rheumatological centers are devoted to the aspects of the onset and development of the disease, therapy and prevention of disease progression. Significant progress has been made in the treatment of spondyloarthritis.

The article contains the current recommendations on the management of patients with axial spondylitis.

**Keywords:** axial spondylitis, treatment, monitoring

**For citation:** Kundzer A. V. Recommendations on the management of patients with axial spondyloarthritis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 117–128 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-117-128

Приоритетная задача терапии аксиального спондилоартрита (аксСпА), как и любого другого первично хронического воспалительного ревматического заболевания, – достижение ремиссии.

Основными целями терапии являются:

уменьшение степени выраженности основных симптомов болезни (боли и скованности);

улучшение функционального состояния пациентов;

предотвращение прогрессирования заболевания;

купирование системных проявлений.

Терапевтическая программа при аксСпА включает:

немедикаментозное лечение: обучение пациентов, лечебная физкультура, физиолечение;

© Кундер Е. В., 2019

медикаментозное лечение: противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды), миорелаксанты, средства базисной терапии (синтетические и генно-инженерные лекарственные средства).

В ряде случаев возникает необходимость в хирургическом лечении.

В 2016 г. [1] совместными усилиями ASAS и EULAR (European League Against Rheumatism – EULAR) обновлены рекомендации по ведению пациентов с аксСпА 2006 г., основанные на позициях доказательной медицины [2].

**Принципы терапии аксСпА:**

1. аксСпА – потенциально опасное заболевание с гетерогенными клиническими проявлениями, требующими мультидисциплинарного подхода, координируемого ревматологом.

2. Первичная цель терапии пациента с аксСпА – максимально улучшить качество жизни посредством контроля симптомов заболевания и воспаления, профилактики прогрессирования структурных изменений, нормализации функционального состояния пациентов и их социальной активности.

3. Максимально эффективной является комбинация нефармакологического и фармакологического лечения.

4. Лечение аксСпА нацелено на максимальную заботу о пациенте и должно с ним обсуждаться.

5. Лечение аксСпА достаточно дорогостояще как в медицинском, так и в социальном аспекте, что должно учитываться ревматологом при курации пациентов.

## Рекомендации

**1. Лечение пациента с аксСпА должно быть индивидуализировано в соответствии с текущими симптомами заболевания (аксиальными, периферическими, экстраартикулярными) и характеристиками пациента, включая коморбидность и психосоциальные факторы.** Рекомендация подчеркивает важность персонализированного подхода к курации пациентов с аксСпА в зависимости от клинических проявлений заболевания, наличия сопутствующей патологии и психосоциальных моментов. Необходимо учитывать также тот факт, что рекомендации разработаны для однородных групп пациентов, а в реальной клинической практике возможны различные девиации при лечении конкретных пациентов ввиду гетерогенности клинических проявлений заболевания.

**2. Мониторинг состояния пациента должен включать сообщаемые пациентом сведения, клинические данные, лабораторные результаты и визуализацию. Частота мониторинга определяется индивидуально и зависит от симптомов, тяжести заболевания и назначенного лечения.** Учитывая значительную вариабельность картины заболевания, проведение мониторинга предполагает использование широкого набора инструментов. В частности, рекомендуется использовать опросник ASAS [3], который позволяет получить данные об уровне боли, активности заболевания (BASDAI), состоянии физической функции (BASFI), количестве припухших суставов, оценить подвижность позвоночника и количество экстраартикулярных проявлений. Роль реактантов острой фазы воспаления в мониторинге пациентов с аксСпА стала более значимой, чем ранее. Относительно новый индекс ASDAS сочетает оценку пациентом и определение С-реактивного белка [4]. Доказано, что существует взаимосвязь между ASDAS и образованием синдесмофитов, а в отношении BASDAI (даже при сочетании с оценкой уровня С-реактивного белка) подобная связь намного слабее [5].

МРТ позволяет визуализовать воспаление. С это целью может использоваться МРТ как крестцово-подвздошных суставов (КПС), так и позвоночника. На ранних стадиях болезни предпочтительнее может быть МРТ КПС, а на более поздних более информативна МРТ позвоночника. Однако корреляция между мерой клинической активности заболевания и воспалением на МРТ незначительная [6].

Таким образом, роль МРТ в мониторинге заболевания остается неясной. МРТ является дорогим методом, и это еще одна причина того, что ее не рекомендуют для частого выполнения. Однако

МРТ необходима для оценки уровня воспаления на момент осмотра пациента, и ее результаты могут стать дополнительным аргументом для инициации или продолжения определенного лечения.

Рентгенография КПС менее значима для мониторинга заболевания, но может потребоваться для того, чтобы определить, соответствует ли состояние пациента тем критериям, которые необходимы для начала терапии генно-инженерными базисными препаратами (ГИБП). Рентгенография позвоночника позволяет выявить синдесмофиты, наличие которых свидетельствует о прогрессировании заболевания [5]. Однако мониторинг заболевания посредством рентгенографии позвоночника в динамике имеет ограниченное применение, потому что в большинстве случаев скорость прогрессирования очень низкая. Таким образом, рентгенографию не стоит выполнять чаще, чем каждые 2 года.

**3. Лечение должно быть ориентировано на достижение цели.** Эта рекомендация отражает суть концепции T2T – лечение до достижения цели. Впервые в истории изучения СпА появились доказательства наличия «целевого уровня активности болезни», потому что активность приводит к формированию новых синдесмофитов при аксСпА [5]. Цель лечения должна быть выработана в ходе дискуссии пациента и врача, учитывающей все сопутствующие факторы и обстоятельства. Результаты первично назначенного лечения следует отслеживать, чтобы понять, достигнута ли его цель. Несмотря на бурное обсуждение этой проблемы целевой группой экспертов, конкретной цели лечения определить не удалось (как при РА или ПА). В принципе конечной целью является неактивное состояние заболевания, но в зависимости от фазы болезни и лечения, уже применявшегося ранее, необходимое лечение для достижения этой цели (включая присущие ему риски) может оказаться невыполнимым.

**4. Пациент должен быть информирован, должен регулярно выполнять физические упражнения и бросить курить.** Информированность пациента – важный аспект лечения. Известно, что при аксСпА эффективны домашние упражнения, и они должны быть рекомендованы пациентам [7]. Однако выполнение физических упражнений под руководством инструктора может быть более эффективным, чем в домашних условиях [7]. Физиотерапия обычно дороже и сопоставима по эффектам с домашними упражнениями, но оказывается абсолютно необходимой некоторым пациентам. Отказ от курения в интересах пациента, так как курение ассоциируется с активностью болезни, признаками воспаления на МРТ и образованием синдесмофитов [8]. Однако на сегодняшний день нет данных о положительном влиянии прекращения курения на признаки и симптомы у пациентов с аксСпА.

**5. Пациент, страдающий от боли и скованности, должен применять НПВП в качестве терапии первой линии в максимальных дозах, принимая во внимание их пользу и риск. Регулярное лечение достоверно лучше лечения по требованию.** НПВП являются препаратами первой линии для лечения аксСпА. Все эксперты единодушны во мнении, что НПВП должны применяться в полной противовоспалительной дозе. Это основывается на ответе более чем 70 и 50 % пациентов, начавших лечение НПВП по критериям ASAS20 и ASAS40 соответственно при раннем варианте заболевания, или на ответе 35 % пациентов, достигших частичной ремиссии по критериям ASAS [9]. Однако нельзя забывать и о побочных эффектах НПВП, особенно при продолжительном их применении. НПВП должны назначаться лишь при наличии симптомов. В этом случае назначают максимально переносимые дозировки, постоянно анализируя эффективность и риски лечения. Продолжаются дискуссии относительно постоянного назначения НПВП пациентам, особенно молодого возраста, а результаты двух исследований указывают на то, что неназначение НПВП приводит к увеличению смертности [10]. Это свидетельствует о серьезной проблеме, связанной с безопасным использованием НПВП.

Актуальным является вопрос, кто из пациентов нуждается в длительном применении НПВП. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что продолжительное использование НПВП у пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка приводит к снижению прогрессии структурных повреждений в позвоночнике по сравнению с пациентами, принимающими НПВП по требованию [11]. Аналогичные результаты получены в когортном исследовании, сравнивающем использование высоких и низких доз НПВП [12]. В ходе дискуссии экспертам удалось

прийти к мнению, что протективный эффект НПВП может быть специфичным для определенных препаратов [13]. Экспертами было принято решение выбирать тактику непрерывного использования НПВП, основываясь на имеющихся у пациента симптомах, а не на возможном защитном эффекте в отношении структурной прогрессии. Если симптомы повторяются после прекращения приема препарата или снижения его дозы, следует рекомендовать непрерывное использование. Продолжает обсуждаться вопрос, может ли непрерывный прием НПВП быть предпочтительнее у пациентов с факторами риска прогрессии синдесмофитов (уже имеющиеся синдесмофиты, повышенный С-реактивный белок, продолжительный стаж болезни, признаки воспаления на МРТ) [5].

**6. Анальгетики (парацетамол и опиоиды) могут использоваться для полного купирования боли при неэффективности предшествующей терапии, ее плохой переносимости и наличия противопоказаний.** В настоящее время отсутствуют весомые доказательства того, что анальгетики эффективны при аксСпА. Тем не менее здравый смысл подсказывает, что анальгетики могут облегчить болезненные состояния в том случае, если предварительно рекомендованные методы лечения аксСпА, включая ГИБП, оказались неуспешными.

**7. Могут использоваться инъекции глюкокортикоидов (ГК) в места воспаления. Пациенты с изолированным аксиальным процессом не должны получать системную терапию ГК.** Эта рекомендация касается локального и системного использования ГК. Локальная терапия неизменно должна применяться для лечения артрита и энтезита, хотя непосредственные доказательства эффективности такой терапии не получены. Несколько изменилась рекомендация относительно системного применения ГК. Появились новые сведения о том, что краткосрочная терапия высокими дозами ГК (50 мг/сут) может иметь среднюю эффективность при аксСпА [14]. Однако эксперты пришли к единодушному мнению, что независимо от дозы не следует длительно лечить пациентов с аксСпА системными ГК.

**8. Пациенты с изолированным аксиальным процессом не должны получать терапию синтетическими базисными противовоспалительными средствами (БПВП). При периферическом артрите показан сульфасалазин.** Данная рекомендация также состоит из двух частей. Первая часть касается пациентов с изолированным аксиальным процессом, вторая – лиц с периферическим артритом. Последняя часть осталась без изменений: сульфасалазин является терапевтической опцией для периферического артрита. Ранее считалось, что при аксСпА с изолированным поражением осевого скелета синтетические БПВП не эффективны. В настоящее время нет никаких результатов новых исследований по синтетическим базисным препаратам при аксСпА. Таким образом, синтетические базисные средства признаны неэффективными при аксСпА. Однако в ходе обсуждения эксперты отметили, что в особых случаях, когда другие терапевтические возможности применить нельзя (например, в связи с токсичностью, противопоказаниями или стоимостью терапии) [15], встает вопрос о непродолжительном применении синтетических базисных препаратов. При этом необходимо информировать пациента о том, что это лечение не имеет доказательной базы и существует риск побочных эффектов. Таким образом, синтетические базисные средства при изолированном аксСпА должны применяться лишь в исключительных случаях.

**9. Биологические БПВП должны получать пациенты с персистирующей высокой активностью заболевания, несмотря на стандартную терапию; текущая практика предлагает начинать с блокаторов ФНО-α.** Предыдущая редакция рекомендаций включала лишь блокаторы ФНО-α, поскольку другие классы ГИБП не были доступны. Детали терапии блокаторами ФНО-α описаны в отдельных рекомендациях ASAS. Первая часть рекомендации остается неизменной: ГИБП (чаще всего подразумеваются блокаторы ФНО-α) должны быть назначены пациентам с персистирующей высокой активностью наравне с традиционной терапией. Последняя должна включать нефармакологическое лечение и НПВП. Также у пациентов с периферическим суставным синдромом традиционная терапия может включать синтетические БПВП (сульфасалазин) и локальные ГК. Эта рекомендация подчеркивает, что терапия может быть назначена только с учетом

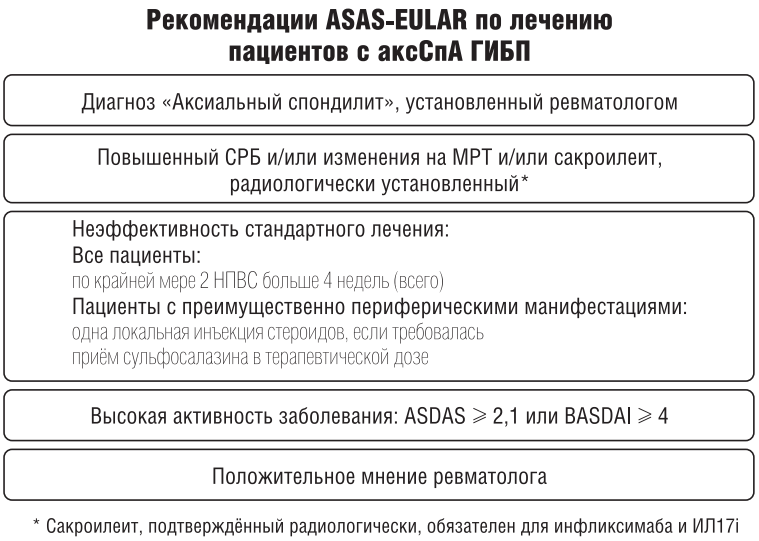



Рис. 1. Показания к назначению генно-инженерных базисных препаратов при аксиальном спондилоартрите [1]

Fig. 1. Indications for the prescription of basic genetically engineered drugs for axial spondyloarthritis [1]

возможных рисков и предполагаемых эффектов. На рис. 1 суммированы требования, которые должны выполняться при назначении ГИБП.

Первое требование – это диагноз, подтвержденный ревматологом. Только формального выполнения классификационных критериев (критерии ASAS аксСпА) недостаточно. Квалифицированные ревматологи верифицируют диагноз на основании оценки всех клинических, лабораторных и визуализационных признаков и после исключения других потенциально похожих заболеваний.

Следующее требование – выяснить наличие у пациентов повышенного С-реактивного белка, воспаления при МРТ КПС и/или позвоночника или сакроилеита на рентгенограмме, соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям. Разъяснения требований выглядят следующим образом.

Терапия блокаторами ФНО-α во многих странах одобрена для пациентов с рентгенологически доказанным сакроилеитом (АС) без дальнейших ограничений и для пациентов с нр аксСпА, только если у них повышен С-реактивный белок и/или есть признаки воспаления на МРТ. Это значит, что если у пациента с аксСпА выявлены рентгенологический сакроилеит, повышенный С-реактивный белок или имеются признаки воспаления на МРТ, он формально подходит под требования для назначения блокаторов ФНО-α, указанные в инструкции к соответствующему препарату. Эксперты считают, что у пациентов с рентгенографическим аксСпА, у которых повышенный уровень С-реактивного белка, вероятность успешного лечения выше [16].

Недавние исследования [17] поставили под сомнение надежность верификации сакроилеита на рентгенограмме при оценке одним исследователем.

Таким образом, единственный признак радиографического сакроилеита у пациентов без дальнейшего указания на объективную активность болезни может быть недостаточным, чтобы оправдать назначение ГИБП в качестве лучшей терапевтической опции, как определено в рекомендации № 4. Эксперты считают, что наиболее строгим предиктором хорошего ответа на блокаторы ФНО-α как у пациентов с рентгенологическим сакроилеитом, так и при нр аксСпА является повышенный уровень С-реактивного белка [18]. Признаки воспаления на МРТ являются вторым по значимости предиктором ответа на блокаторы ФНО-α безотносительно к наличию сакроилеита на рентгенограмме [19]. Эксперты выразили надежду, что, принимая решение о начале терапии ГИБП, независимо от наличия сакроилеита на рентгенограмме, ревматологи будут принимать во внимание уровень С-реактивного белка и (при доступности) результаты МРТ [19].

Рентгенологический сакроилеит не является предиктором ответа: результаты исследования [20] показали, что у пациентов с рентгенологическим сакроилеитом и без него частота ответа одинаковая. Но есть одна оговорка – в данный момент использование ингибиторов ИЛ-17 и инфликсимаба у пациентов с нр аксСпА не одобрено, а следовательно, для назначения данных препаратов обязательно наличие рентгенологического сакроилеита.

К неудачам стандартного лечения, описанного выше, относится рекомендация эскалации дозы сульфасалазина через 3 мес. от начала терапии до 3 г в сутки при хорошей переносимости. Эта рекомендация отличается от предложенной в 2012 г., согласно которой возможным препаратом для пациентов с периферическим суставным синдромом выступал метотрексат. Так как нет данных, доказывающих эффективность метотрексата, но есть доказательства эффективности сульфасалазина, изменения были сделаны в пользу последнего [21].

Следующий шаг – определить активность заболевания. Исторически сложилось, что активным заболевание считалось при уровне BASDAI 4 и более. Но ASDAS оценивает активность более достоверно, чем BASDAI, и активным следует считать аксСпА при ASDAS 2,1 и более [22].

BASDAI полностью зависит от мнения пациента, ASDAS же учитывает мнение пациента и уровень С-реактивного белка. BASDAI с оценкой активности врачом коррелирует слабо, в то время как ASDAS коррелирует намного сильнее с оценкой активности как пациентом, так и врачом. Другой аргумент состоит в том, что повышенный ASDAS может приводить к образованию синдесмофитов, однако это не доказано в отношении одного BASDAI, он «работает» только вместе с С-реактивным белком [5]. Более того, высокий BASDAI, вероятно, является предиктором прекращения терапии блокаторами ФНО-α, а высокий ASDAS – предиктор ее продолжения [5].

Часто имеется ассоциация между BASDAI ≥4 и ASDAS ≥2,1, но в случае несогласования высокий ASDAS обладает большей предсказательностью хорошего ответа, чем повышенный BASDAI. Наконец, границы ASDAS для оценки активности болезни и критериев ответа основаны на процессе валидации, а границы BASDAI выбираются произвольно [22].

В дополнение к уровню высокой активности заболевания ревматологи должны быть убеждены, что у определенных пациентов существует благоприятный профиль польза/риск перед началом терапии блокаторами ФНО-α. Чтобы оценить этот профиль интуитивно, ревматолог должен принимать во внимание такие «позитивные факторы», как наличие признаков воспаления на МРТ, а кроме того, взвешивать потенциальные противопоказания – риск нежелательных явлений или осложнений. В конечном счете должно быть принято совместно решение врача и пациента относительно старта терапии ГИБП.

Вторая часть рекомендации 9 касается «текущей практики», которая, как принято, стартует с блокаторов ФНО-α. В алфавитном (англоязычном) порядке зарегистрированы по показанию аксСпА адалимумаб, цертолизумаба пегол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб. Результаты применения в клинической практике блокаторов ФНО-α, которые уже давно присутствуют на рынке и опыт применения которых огромен, подтверждают хороший долговременный профиль их безопасности у большого числа пациентов [23].

Появились новые ГИБП – блокаторы ИЛ-17 (секукинумаб). На сегодняшний день доступны результаты клинического исследования по блокаторам ИЛ-17 при рентгенологически доказанном аксСпА, данные по нр аксСпА отсутствуют.

Таким образом, опыт применения блокаторов ФНО-α значительно больше, чем ингибиторов ИЛ-17. Поэтому эксперты решили рекомендовать блокаторы ФНО-α в качестве первой линии терапии. Использование блокаторов ИЛ-17 должно быть ограничено у пациентов с активным воспалительным заболеванием кишечника, так как секукинумаб по сравнению с плацебо не показал эффективность при БК и имел больше нежелательных проявлений [24]. Секукинумаб обладает доказанной эффективностью при псориазе [25].

Для лечения аксСпА одобрены несколько блокаторов ФНО-α. Все они, за исключением инфликсимаба, имеют показания как для рентгенологического, так и для нерентгенологического аксСпА. Их эффективность в отношении купирования симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата представляется сопоставимой, хотя прямых исследований «голова к голове» (head

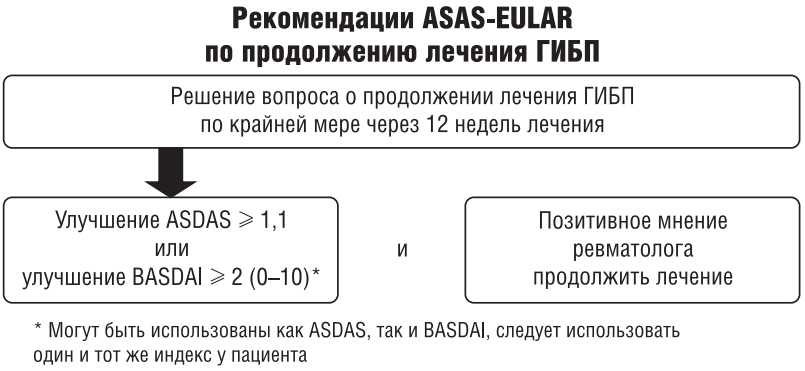



Рис. 2. Рекомендации по продолжению терапии генно-инженерными базисными препаратами при аксиальном спондилоартрите [1]

Fig. 2. Recommendations on the continuation of therapy with basic genetically engineered drugs for axial spondyloarthritis [1]

to head) не выполнялось. Но существуют некоторые различия по эффективности в отношении купирования экстраартикулярных проявлений заболевания.

Моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб) эффективны для лечения ВЗК и для профилактики обострений увеита (нет данных по голимумабу), в то время как этанерцепт показал противоречивые результаты в отношении увеита и отсутствие эффективности при ВЗК [26,27]. Этанерцепт, вероятно, менее эффективен для кожного псориаза, чем другие блокаторы ФНО-α, но исследований «голова к голове» не проводилось [28]. Во многих случаях именно стоимость терапии определяет выбор препарата.

На рис. 2 представлена информация, когда и как следует оценивать эффективность ГИБП и при каких условиях рекомендуется терапию продолжать. Ответ оценивается с помощью ASDAS и BASDAI. Для ASDAS клиническая значимость улучшения 1,1 и более, для BASDAI – 2 и более. Эта оценка должна подкрепляться положительным мнением ревматолога, который принимает во внимание все потенциальные риски и пользу, перед тем как вместе с пациентом решить, будет ли продолжена терапия ГИБП.

**10. Если терапия блокаторами ФНО-α оказалась неэффективной, показано переключение на другой блокатор ФНО-α или на ингибиторы ИЛ-17.** После открытия второго класса ГИБП появился потенциальный выбор терапии при неэффективности блокаторов ФНО-α. Результаты исследований свидетельствуют о том, что второй блокатор ФНО-α после неуспешного лечения первым может быть эффективным, хотя уровень его эффективности может быть ниже, чем первого препарата [29]. Доказана эффективность блокаторов ИЛ-17 у пациентов с неудачными результатами лечения блокаторами ФНО-α, но эффективность блокаторов ИЛ-17 в данном случае ниже, чем у наивных пациентов [30]. У первичных неответчиков на блокаторы ФНО-α более рационально переключение на класс ГИБП с другим механизмом действия, а именно на блокаторы ИЛ-17. Однако перед тем как это сделать, важно повторно оценить, были ли показания для начала терапии блокаторами ФНО-α. Отсутствие эффекта от терапии скорее может быть связано с неправильным диагнозом, в этом случае клиническая эффективность не может быть ожидаемой. Эксперты выразили мнение, что истинная первичная неэффективность встречается довольно редко при правильном диагнозе и активном аксСпА. Токсичность блокаторов ФНО-α также может быть причиной прямого переключения на блокаторы ИЛ-17. Данные, подтверждающие эффективность блокаторов ФНО-α при неэффективности блокаторов ИЛ-17, отсутствуют, а следовательно, отсутствует доказательная база. Однако эксперты полагают, что назначение блокаторов ФНО-α в такой ситуации имеет смысл. Важно формально исследовать эффективность блокаторов ФНО-α после неудачной терапии блокаторами ИЛ-17.

**11. У достигших ремиссии пациентов можно обсуждать деэскалацию терапии ГИБП.** Эта рекомендация полностью новая. С 2009 г. стали появляться данные, доказывающие успешную

деэскалацию (сужение) терапии и возможную ее эффективность после рестарта [31]. Однако полная отмена терапии ГИБП приводит к частым рецидивам [32]. Учитывая высокую стоимость длительной терапии ГИБП, рационально снижение терапии при достижении ремиссии. Хотя ремиссия еще не определена, следует достигать неактивного заболевания по ASDAS. Пока непонятно, что такое продолжительная ремиссия, но эксперты предлагают определить ее длительность сроком как минимум 6 мес., а возможно, и больше.

В настоящее время проводится сбор данных о предикторах обострения при сужении терапии. Например, важно знать, может ли остаточное воспаление на МРТ быть предиктором обострения после деэскалации терапии, и есть ли связь между продолжительностью ремиссии и вероятностью обострения.

В принципе деэскалация может быть достигнута за счет редукции дозы или увеличения интервалов между введениями. Пока непонятно, какой способ лучше. Предполагают, что более правильный клинический подход – увеличение промежутков между введениями. Хотя снижение дозы может теоретически дойти до 0 (прекращение терапии), рекомендуется это делать очень медленно и быть уверенным в достаточном промежутке времени после предшествующего шага по ее снижению. Обсуждение решения является основным моментом в деэскалации. Пациент должен быть согласен на снижение дозы для экономии финансов, но принцип «наилучшей помощи» должен быть приоритетным. Излишне говорить о том, что для качества жизни пациента принципы «наилучшей помощи» и обсужденного решения должны перевешивать стоимость терапии, хотя последнее, несомненно, является важным.

**12. Тотальная артропластика тазобедренных суставов необходима пациентам с рефрактерным болевым синдромом или невозможностью передвижения (инвалидностью) и рентгенологическими признаками структурных повреждений независимо от возраста; корректирующие остеотомии позвоночника требуются пациентам с тяжелыми инвалидизирующими деформациями.** Поражение тазобедренных суставов – частая проблема у пациентов с аксСпА [33]. При наличии симптомов и признаков деструкции на рентгенограмме пациент является кандидатом для артропластики. У молодых пациентов приветствуются цементные протезы. Корректирующие остеотомии позвоночника доступны лишь в специализированных центрах, и пациенты с тяжелыми деформациями должны быть проконсультированы спинальным хирургом для обсуждения рисков и пользы от операции [34].

**13. Если в течение болезни происходят значимые изменения, вызванные другими причинами, кроме воспаления (например, переломами позвоночника), они должны приниматься во внимание и оцениваться с применением методов визуализации.** Чаще всего аксиальные симптомы у пациентов с аксСпА обусловлены воспалением, но могут быть и другие причины. Это особенно важно при внезапных изменениях в течении болезни, когда пациент не отвечает на проводимую фармакотерапию. В этом случае подозрения должны быть на перелом позвоночника, так как это случается даже чаще, чем ожидается [35]. Перелом может сопровождаться неврологическими симптомами, но чаще протекает без них и может произойти без предшествующей травмы. В случае подозрения на перелом должны применяться соответствующие методы визуализации, такие как МРТ и/или КТ, и может понадобиться консультация опытного спинального хирурга.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Список использованных источников

1. 2016 update of ASAS-EULAR recommendations for axial spondyloarthritis / D. van der Heijde [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76. – P. 978–991. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770

2. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF-therapy / N. Vastesaeger [et al.] // Rheumatol. Clin. – 2014. – Vol. 10, N 4. – P. 204–209. https://doi.org/10.1016/j.reumae.2013.12.025

3. The Assessment of SponyloArthritis intrernational Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, suppl. 2. – P. ii1–ii44. https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018

4. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis / D. van der Heijde [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 68, N 12. – P. 1811–1818. https://doi.org/10.1136/ard.2008.100826

5. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort / S. Ramiro [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, N 8. – P. 1455–1461. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205178

6. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort / V. Navarro-Compan [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 75, N 5. – P. 874–878. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207786

7. Amor, B. Data management in spondyloarthropathies / B. Amor // Rheumatol. Eur. – 1996. – Vol. 25, N 3. – P. 92–95.

8. Baseline radiographic damage, elevated acte-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis / D. Poddubnyy [et al.] // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64, N 5. – P. 1388–1398. https://doi.org/10.1002/art.33465

9. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1 / J. Sieper [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 73, N 1. – P. 101–107. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203201

10. Bakland, G. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity / G. Bakland, J. T. Gran, J. C. Nossent // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70, N 11. – P. 1921–1925. https://doi.org/10.1136/ard.2011.151191

11. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis / F. Kroon [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71, N 10. – P. 1623–1629. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201370

12. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from German spondyloarthritis inception cohort / D. Poddubnyy [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71, N 10. – P. 1616–1622. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201252

13. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomized multicenter trial (ENRADAS) / J. Sieper [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 75, N 8. – P. 1438–1443. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207897

14. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomized, placebo-conrtolled short-term trial / H. Haibel [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 73, N 1. – P. 243–246. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203055

15. Chen, J. Sulfasalazin for ankylosing spondylitis / J. Chen, C. Liu // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006. – Vol. 2. – CD004800.

16. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study / S. Arends [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2011. – Vol. 13, N 3. – P. R94. https://doi.org/10.1186/ar3369

17. Five-year follow-up of radiographic sacroiliitis: progression as well as improvement? / A. Sepriano [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, N 6. – P. 1262–1263. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208964

18. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic sxisl spondyloarthritis: results of randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1) / J. Sieper [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 72, N 6. – P. 815–822. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201766 20

19. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis / J. Sieper [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2015. – Vol. 67, N 10. – P. 2702–2712. https://doi.org/10.1002/art.39257

20. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled phase 3 study / R. Landewe [et al.] // Ann. Rhum. Dis. – 2013. – Vol. 73, N 1. – P. 39–47. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204231

21. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis / J. Braun [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65, N 3. – P. 316–320. https://doi.org/10.1136/ard.2005.040758

22. Ankylosing Spondylitis Disease Activity score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scoreas / P. Machado [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 70, N 1. – P. 47–53. https://doi.org/10.1136/ard.2010.138594

23. EULAR recommendations for the mahagement of rheumatpod arthritis with synthetic and biological disease-modifying drugs: 2013 update / J. S. Smolen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P. 492–509.

24. Sekukinumab, a human anti-IL A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial / W. Hueber [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 1693–1700.

25. Sekukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials / R. G. Langley [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 326–338.

26. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial / W. J. Sanborn [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56, N 9. – P. 1232–1239. https://doi.org/10.1136/gut.2006.106781

27. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis / J. C. van Denderen [et al.] // J. Rheumatol. – 2014. – Vol. 41, N 9. – P. 1843–1848. https://doi.org/10.3899/jrheum.131289

28. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update / L. Gosses [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75. – P. 499–510.

29. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis data from the NOR-DMARD register / E. Lie [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 70, N 1. – P. 157–163. https://doi.org/10.1136/ard.2010.131797

30. Sekukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study / J. Sieper [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 76, N 3. – P. 571–592. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210023

31. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective. Long-term, follow-up study / F. Cantini [et al.] // Biologics. – 2013. – Vol. 7. – P. 1–6. https://doi.org/10.2147/btt.s31474

32. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis; 2 year data of the ESTHER trial / I. H. Song [et al.] // An. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71, N 7. – P. 1212–1215. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010

33. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery / B. Vander Cruyssen [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2009. – Vol. 49, N 1. – P. 73–81. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep174

34. van Royen, B. J. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structed review of three methods of treatment / van Royen B. J., de Gast A. // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 58, N 7. – P. 399–406. https://doi.org/10.1136/ard.58.7.399

35. Westerveld, L. A. Spinal fractures in patients with ankylosing  pinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications / L. A. Westerveld, J. J. Verlaan, F. C. Oner // Eur. Spine J. – 2008. – Vol. 18, N 2. – P. 145–156. https://doi.org/10.1007/s00586-008-0764-0

## References

1. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R., Baraliakos X., Van den Bosch F., Sepriano A. [et al.]. 2016 update of ASAS-EULAR recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, vol. 76, pp. 978–991. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770

2. Vastesaeger N., Cruyssen B. V., Mulero J., Masmitjá J. G., Zarco P., Almodovar R., Font P., Juanola X., Collantes-Estevez E. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF-therapy. *Reumatología Clínica*, 2014, vol. 10, no. 4, pp. 204–209. https://doi.org/10.1016/j.reumae.2013.12.025

3. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., Brandt J., Braun J., Burgos-Vargas R. [et al.]. The Assessment of SponyloArthritis intrernational Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009, vol. 68, suppl. 2, pp. ii1–ii44. https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018

4. van der Heijde D., Lie E., Kvien T. K., Sieper J., van den Bosch F., Listing J., Braun J., Landewe R. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2008, vol. 68, no. 12, pp. 1811–1818. https://doi.org/10.1136/ard.2008.100826

5. Ramiro S., van der Heijde D., van Tubergen A., Stolwijk C., Dougados M., van den Bosch F., Landewé R. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, vol. 73, no. 8, pp. 1455–1461. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205178

6. Navarro-Compán V., Ramiro S., Landewé R., Dougados M., Miceli-Richard C., Richette P., van der Heijde D. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, vol. 75, no. 5, pp. 874–878. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207786

7. Amor B. Data management in spondyloarthropathies. *Rheumatology Europe*, 1996, vol. 25, no. 3, pp. 92–95.

8. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., Braun J., Sieper J., Rudwaleit M. Baseline radiographic damage, elevated acte-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 2012, vol. 64, no. 5, pp. 1388–1398. https://doi.org/10.1002/art.33465

9. Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J., Rudwaleit M., Mazurov V. I., Myasoutova L., Park S., Song Y., Yao R., Chitkara D., Vastesaeger N. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, vol. 73, no. 1, pp. 101–107. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203201

10. Bakland G., Gran J. T., Nossent J. C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, vol. 70, no. 11, pp. 1921–1925. https://doi.org/10.1136/ard.2011.151191

11. Kroon F., Landewé R., Dougados M., van der Heijde D. Continuous nsaid use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, vol. 71, no. 10, pp. 1623–1629. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201370

12. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., Braun J., Sieper J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from German spondyloarthritis inception cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, vol. 71, no. 10, pp. 1616–1622. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201252

13. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H., Listing J., Märker-Hermann E., Zeidler H., Braun J., Sieper J. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from

German spondyloarthritis inception cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, vol. 71, no. 10, pp. 1616–1622. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201252

14. Haibel H., Fendler C., Listing J., Callhoff J., Braun J., Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomized, placebo-conrtolled short-term trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, vol. 73, no. 1, pp. 243–246. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203055

15. Chen J., Liu C. Sulfasalazin for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, vol. 2, p. CD004800.

16. Arends S., Brouwer E., van der Veer E., Groen H., Leijsma M. K., Houtman P. M., Jansen T. L. Th. A., Kallenberg C. G. M., Spoorenberg A. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Research & Therapy*, 2011, vol. 13, no. 3, p. R94. https://doi.org/10.1186/ar3369

17. Sepriano A., Rudwaleit M., Sieper J., van den Berg R., Landewé R., van der Heijde D.Five-year follow-up of radiographic sacroiliitis: progression as well as improvement? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, vol. 75, no. 6, pp. 1262–1263. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208964

18. Sieper J., van der Heijde D., Dougados M., Mease P. J., Maksymowych W. P., Brown M. A., Arora V., Pangan A. L. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic sxisl spondyloarthritis: results of randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, vol. 72, no. 6, pp. 815–822. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201766

19. Sieper J., van der Heijde D., Dougados M., Maksymowych W. P., Scott B. B., Boice J. A. [et al.]. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 2015, vol. 67, no. 10, pp. 2702–2712. https://doi.org/10.1002/art.39257

20. Landewe R., Deodhar J. A., Dougados M., Maksymowych W. P., Mease P. J., Reveille J. D. [et al.]. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled phase 3 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, vol. 73, no. 1, pp. 39–47. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204231

21. Braun J.**,** Davis J.**,** Dougados M.**,** Sieper J., van der Linden S.**,** van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2006, vol. 65, no. 3, pp. 316–320. https://doi.org/10.1136/ard.2005.040758

22. Machado P., Landewe R., Lie E., Kvien T. K., Braun J., Baker D., van der Heijde D. Ankylosing Spondylitis Disease Activity score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scoreas. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, no. 1, vol. 70, pp. 47–53. https://doi.org/10.1136/ard.2010.138594

23. Smolen J. S., Landewe R., Bijsma J., Burmester G., Chatzidionysiou K., Dougados M. [et al.]. EULAR recommendations for the mahagement of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying drugs: 2013 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, vol. 73, pp. 492–509.

24. Hueber W., Sands B. E., Lewitzky S., Vandemeulebroecke M., Reinisch W., Higgins P. D. [et al.]. Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Sekukinumab, a human anti-IL A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*, 2012, vol. 61, pp. 1693–1700.

25. Langley R. G., Elewski B.E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C.E., Papp K. [et al.]. ERASURE Study Sekukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, pp. 326–338.

26. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*, 2007, vol. 56, no. 9, pp. 1232–1239. https://doi.org/10.1136/gut.2006.106781

27. van Denderen J. C., Visman I. M., Nurmohamed M. T., Suttorp-Schulten M. S. A., van der Horst-Bruinsma I. E. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Journal* of *Rheumatology*, 2014, vol. 41, no. 9, pp. 1843–1848. https://doi.org/10.3899/jrheum.131289

28. Gosses L., Smolen J.S., Ramiro S., de Wit M., Cutolo M., Dougados M. [et al.]. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, vol. 75, pp. 499–510.

29. Lie E., van der Heijde D., Uhlig T., Mikkelsen K., Rodevand E., Koldingsnes W., Kaufmann C., Kvien T. K. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis data from the NOR-DMARD register. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, vol. 70, no. 1, pp. 157–163. https://doi.org/10.1136/ard.2010.131797

30. Sieper J., Listing J., Poddubnyy D., Song I.-H., Hermann K.-G., Callhoff J., Syrbe U., Braun J., Rudwaleit M. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomized multicenter trial (ENRADAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, vol. 75, no. 8, pp. 1438–1443. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207897

31. Cantini F., Laura N., Kaloudi C., Carlotta N. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective. Long-term, follow-up study. *Biologics*, 2013, vol. 7, pp. 1–6. https://doi.org/10.2147/btt.s31474

32. Song I. H., Althoff C. E., Haibel H., Hermann K.-G. A., Poddubnyy D., Listing J. [et al.]. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis; 2 year data of the ESTHER trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012, vol. 71, no. 7, pp. 1212–1215. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201010

33. Vander Cruyssen B., Muñoz-Gomariz E., Font P., Mulero J., de Vlam K., Boonen A., Vazquez-Mellado J., Flores D., Vastesaeger N., Collantes E. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, vol. 49, no. 1, pp. 73–81. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep174

34. van Royen B. J., de Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structed review of three methods of treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1999, vol. 58, no. 7, pp. 399–406. https://doi.org/10.1136/ard.58.7.399

35. Westerveld L. A., Verlaan J. J., Oner F. C. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *European Spine Journal*, 2008, vol. 18, no. 2, pp. 145–156. https://doi.org/10.1007/s00586-008-0764-0

## Информация об авторе

*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 author

*Alena V. Kundzer* – 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