

Т. 21, № 3 июль–сентябрь 2024



ISSN 1994-9480

ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

JOURNAL OF VOLGOGRAD
STATE MEDICAL UNIVERSITY

16+

2024

3



ВЕСТНИК

ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

Том 21, № 3
ИЮЛЬ-СЕНТЯБРЬ
2024

JOURNAL
OF VOLGOGRAD STATE
MEDICAL UNIVERSITY

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

Петров Владимир Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)

Заместитель главного редактора

Стаценко Михаил Евгеньевич – д.м.н., профессор (Волгоград)

Научный редактор

Сиротенко Виктор Сергеевич (sirotenko.viktor@yandex.ru) – к.фарм.н., доцент (Волгоград)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бакулин Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Балалин Сергей Викторович – д.м.н. (Волгоград)
Батурин Владимир Александрович – д.м.н., профессор (Ставрополь)
Батюшин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
Бебуришвили Андрей Георгиевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Вейсгейм Людмила Дмитриевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Воробьев Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Глыбочко Петр Витальевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Гндоян Ирина Асатуровна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Ермилов Виктор Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Жаркин Николай Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Затолокينا Мария Алексеевна – д.м.н., профессор (Курск)
Иежица Игорь Николаевич – д.б.н., профессор (Малайзия)
Каплунов Олег Анатольевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Клаучек Сергей Всеволодович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Котельников Геннадий Петрович – академик РАН, д.м.н., профессор (Самара)
Краюшкин Александр Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Лапкин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор (Рязань)
Маланин Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Мандриков Виктор Борисович – д.п.н., профессор (Волгоград)
Маскин Сергей Сергеевич – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михальченко Валерий Федорович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Михин Вадим Петрович – д.м.н., профессор (Курск)
Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор (Москва)
Островский Олег Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перепелкин Андрей Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Перлин Дмитрий Владиславович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Полянцев Александр Александрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Самусев Рудольф Павлович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Селихова Марина Сергеевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Смирнов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Спасов Александр Алексеевич – академик РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Ткаченко Людмила Владимировна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Туманов Владимир Павлович – д.м.н., профессор (Москва)
Тюренков Иван Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор (Волгоград)
Умрюхин Алексей Евгеньевич – д.м.н., профессор (Москва)
Фоменко Ирина Валерьевна – д.м.н., профессор (Волгоград)
Фокин Виктор Петрович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Шемонаев Виктор Иванович – д.м.н., профессор (Волгоград)
Абенаволи Людовико – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Аквила Изабелла – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Паскаль Виола – кафедра экспериментальной и клинической медицины, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)
Сакко Маттео Антонио – кафедра медицинских и хирургических наук, Университет Великой Греции в Катандзаро (Италия)

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Chief editor

Vladimir I. Petrov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)

Deputy chief editor

Mikhail E. Statsenko – MD, PhD, professor (Volgograd)

Science editor

Victor S. Sirotenko (sirotenko.viktor@yandex.ru) – PhD, associate professor (Volgograd)

EDITORIAL BOARD

Vladimir S. Bakulin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Balalin – MD, PhD (Volgograd)
Vladimir A. Baturin – MD, PhD, professor (Stavropol)
Mikhail M. Batyushin – MD, PhD, professor (Rostov-on-Don)
Andrey G. Beburishvili – MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila D. Veisheim – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Vorobiev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Petr V. Glybochko – academician RAS, MD, PhD, professor (Moscow)
Irina A. Gndoyan – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor V. Ermilov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Nikolay A. Zharkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Maria A. Zatolokina – MD, PhD, professor (Kursk)
Igor N. Iezhitsa – MD, PhD, professor (Malaysia)
Oleg A. Kaplunov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey V. Klauček – MD, professor (Volgograd)
Gennady P. Kotelnikov – academician RAS, MD, PhD, professor (Samara)
Alexander I. Kraushkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Mikhail M. Lapkin – MD, PhD, professor (Ryazan)
Dmitriy A. Malanin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Victor B. Mandrikov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Sergey S. Maskin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vateriy F. Mikhachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vadim P. Mikhin – MD, PhD, professor (Kursk)
Vladimir N. Nikolenko – MD, PhD, professor (Moscow)
Oleg V. Ostrovskiy – MD, PhD, professor (Volgograd)
Andrey I. Perepelkin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Dmitriy V. Perlin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Polyantsev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Rudolf P. Samusev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Marina S. Selikhova – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey V. Smirnov – MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexander A. Spasov – academician RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Lyudmila V. Tkachenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Vladimir P. Tumanov – MD, PhD, professor (Moscow)
Ivan N. Tyurenkov – corresponding member RAS, MD, PhD, professor (Volgograd)
Alexey E. Umryukhin – MD, PhD, professor (Moscow)
Irina V. Fomenko – MD, PhD, professor (Volgograd)
Viktor P. Fokin – MD, PhD, professor (Volgograd)
Viktor I. Shemonaev – MD, PhD, professor (Volgograd)
Abenavoli Ludovico – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Aquila Isabella – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Pasquale Viola – Department of Experimental and Clinical Medicine, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)
Sacco Matteo Antonio – Department of Medical and Surgical Sciences, University Magna Graecia of Catanzaro (Italy)

ДОРОГОЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Третий номер 2024 года журнала «Вестник ВолгГМУ» посвящен актуальным вопросам фундаментальной и клинической медицины, а также оригинальным экспериментальным исследованиям.

Открывает номер рубрика «Лекция», посвященная многогранному применению в медицинской практике аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. В современной хирургической практике – для лечения хронических ран различной этиологии, склонных к долгому течению и частым рецидивам; в косметологии и эстетической медицине – для улучшения внешнего вида рубцов; в урологии – при лечении эректильной дисфункции; в акушерско-гинекологической практике – в целях улучшения беременности и исходов беременности, снижения рецидивов возникновения спаек, коррекции сексуальной дисфункции и благоприятного течения экстракорпорального оплодотворения.

В первой обзорной статье приведен анализ современных методов эндодонтического лечения осложненного кариеса. Описаны методы лечения пульпита и периодонтита с применением современных методов и средств, что позволяет значительно повысить эффективность лечения.

Второй обзор литературы описывает клиническое изучение эффективности применения гелей на основе метронидазола при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

В третьем обзоре проанализированы исследования об участии биомаркеров системы FAS в патогенезе хронической сердечной недостаточности и связи их сывороточной концентрации с тяжестью течения заболевания. Пороговое значение sFASL, равное 0,0999 нг/мл, ассоциировано с неблагоприятным течением данной патологии, при этом степень повышения sFASL прямо коррелирует с увеличением функционального класса хронической сердечной недостаточности, риском прогрессирования и наступления летального исхода.

Четвертая обзорная статья затрагивает методы моделирования фиброза в экспериментальной фармакологии. Рассмотрены основные механизмы развития фиброза, а также потенциал и ограничения экспериментальных моделей фиброза в контексте дальнейшего поиска и изучения новых лекарственных средств с антифиброзной активностью.

В рубрике «В помощь практическому врачу» рассматриваются проблемы и перспективы лечения хронической HCV-инфекции у детей. Описывается опыт применения пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» в комплексной реабилитации пациента с посттравматической плексопатией вследствие огнестрельного цервикоторакального ранения. Приведен случай из клинической практики некомпактной кардиомиопатии.

Оригинальные статьи в этом номере предоставлены авторами из различных городов России: Архангельска, Белгорода, Волгограда, Воронежа, Донецка, Ижевска, Краснодара, Курска, Москвы, Орла, Ростова-на-Дону, Самары, Санкт-Петербурга, Саранска, Ставрополя, Тамбова, Твери, Уфы, Хабаровска.

Редакционная коллегия благодарит авторов за предоставленные результаты своих научных исследований, желает всем авторам и читателям крепкого здоровья и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество!!!

Искренне ваш
академик РАН



В. И. Петров



Научная статья

УДК 615.38:612.111.7:616-08

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-3-14>

Многогранность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в медицинской практике

Т.В. Мутова¹ ✉, М.А. Затолокина^{1,4}, Б.С. Суковатых¹, В.Я. Мутов², С.В. Гунов¹,
А.В. Тверской³, Л.М. Качмарская⁴, Д.В. Решетняков³

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Курская городская больница № 6, Курск, Россия

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

⁴ Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия

Аннотация. Поиск высокоэффективных и безопасных методов в регенеративной медицине всегда был и остается актуальной проблемой. На фармакологическом рынке представлено множество препаратов, но нельзя считать, что они удовлетворяют предъявляемым требованиям. Одним из потенциальных соединений способным решить данную проблему является аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, которая экономична и получается непосредственно из крови человека с дальнейшим центрифугированием и активацией тромбоцитов. В отечественной и зарубежной литературе представлено внушающее количество исследований, которые подтверждают ее эффективность при оценке площади раневого дефекта, скорости регенерации и отсутствия побочных явлений. Это обеспечивается за счет содержания большого количества факторов роста и различных биологически активных соединений. В современной хирургической практике обширное применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, нашла в лечении хронических ран различной этиологии, склонных к долгому течению и частым рецидивам; в косметологии и эстетической медицине в вопросе улучшения внешнего вида рубцов; в урологии при лечении эректильной дисфункции; в акушерско-гинекологической практике в улучшении беременности и исходов беременности, снижения рецидивов возникновения спаек, коррекции функциональной сексуальной дисфункции и благоприятного течения экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: регенерация, аутоплазма, тромбоциты, аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, PRP, хронические раны, диабетическая стопа, венозные язвы, эректильная дисфункция

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-3-14>

The versatility of using platelet-enriched autoplasm in medical practice

T.V. Mutova¹ ✉, M.A. Zatolokina^{1,4}, B.S. Sukovatykh¹, V.Ya. Mutov², S.V. Gunov¹,
A.V. Tverskoy³, L.M. Kachmarskaya⁴, D.V. Reshetnyakov³

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² Kursk City Hospital No. 6, Kursk, Russia

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

⁴ I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Abstract. The search for highly effective and safe methods in regenerative medicine has always been and remains an urgent problem. There are many drugs on the pharmacological market, but they cannot be considered to meet the requirements. One of the potential compounds capable of solving this problem is platelet-enriched autoplasm, which is economical and obtained directly from human blood with further centrifugation and platelet activation. An impressive number of studies are presented in the domestic and foreign literature, which confirm its effectiveness in assessing the area of a wound defect, the rate of regeneration and the absence of side effects. This is ensured by the content of a large number of growth factors and various biologically active compounds. In modern surgical practice, platelet-enriched autoplasm has found extensive use in the treatment of chronic wounds of various etiologies, prone to long-term course and frequent relapses; in cosmetology and aesthetic medicine in the issue of improving the appearance of scars; in urology in the treatment of erectile dysfunction; in obstetric and gynecological practice in improving pregnancy and pregnancy outcomes, reducing recurrence of adhesions, correcting functional sexual dysfunction and a favorable course of in vitro fertilization.

Keywords: regeneration, autoplasm, platelets, platelet-enriched autoplasm, PRP, chronic wounds, diabetic foot, venous ulcers, erectile dysfunction

© Мутова Т.В., Затолокина М.А., Суковатых Б.С., Мутов В.Я., Гунов С.В., Тверской А.В., Качмарская Л.М., Решетняков Д.В., 2024

© Mutova T.V., Zatolokina M.A., Sukovatykh B.S., Mutov V.Ya., Gunov S.V., Tverskoy A.V., Kachmarskaya L.M., Reshetnyakov D.V., 2024

ВВЕДЕНИЕ

Аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), представляет собой переработанную жидкую фракцию аутологичной периферической крови с концентрацией тромбоцитов выше исходного уровня. PRP-терапия используется по различным показаниям более 30 лет, что вызывает значительный интерес к потенциалу аутологичной PRP в регенеративной медицине.

С исторической точки зрения, PRP начали применять в регенеративной медицине в 1980-х годах. В конце 1990-х годов, используя преимущества уплотняющих и гемостатических свойств фибрина, PRP постепенно стали использовать в медицине полости рта и челюстно-лицевой области. После первого описания амбулаторного метода получения PRP компанией Anitua в 1999 году было описано 12 различных методик и потенциальных применений. В настоящее время коммерчески доступны различные системы разделения клеток PRP [1, 2].

Наиболее часто используемым методом является получение простой крови от самих пациентов (аутологичной), но гомологичные методы также являются допустимым вариантом. Кровь центрифугируют для отделения тромбоцитов от красных и белых кровяных телец. В зависимости от автора может использоваться однократное или двойное центрифугирование с различным временем центрифугирования и условиями скорости. Целью является получение высококонцентрированных тромбоцитов, взвешенных в небольшом объеме плазмы, которая, следовательно, богата факторами роста. Среднее количество тромбоцитов в крови у нормальных людей колеблется от 150 000 до 350 000 мкл. Хотя количество тромбоцитов PRP, равное 1 млн/мкл (исходные уровни $\times 5$), было постулировано как идеальная терапевтическая доза PRP, другие предполагают, что целостность тромбоцитов важнее концентрации тромбоцитов, и предполагают, что PRP следует определять как объем плазмы, в которой больше тромбоцитов, чем в исходной крови [1].

В зависимости от автора для обозначения аутологичного PRP используются разные названия: аутологичный тромбоцитарный гель, обогащенные плазмой факторы роста и аутологичный тромбоцитарный концентрат. Кроме того, для получения концентратов используются различные технологии, в результате чего получаются разные конечные продукты. Лизат тромбоцитов – это концентрат, полученный после разрушения мембраны тромбоцитов физическими методами, такими как замораживание или обработка ультразвуком. Обработка ультразвуком – это процесс, который разрушает клеточные мембраны и высвобождает клеточное содержимое с помощью ультразвука. Высвобождение тромбоцитов – это продукт, полученный после активации тромбоцитов химическими методами с помощью

тромбина или кальция для высвобождения клеточного содержимого. Бедная тромбоцитами плазма относится к фракции плазмы, которая находится поверх концентрата тромбоцитов.

До сих пор не было обнаружено корреляции между клиническими результатами, концентрацией тромбоцитов и фактором роста, а также объемом PRP на обработанную область, и не существует единого мнения относительно идеального состава PRP. Исследования показали, что, несмотря на более низкую концентрацию тромбоцитов, аналогичная и даже более высокая концентрация фактора роста, чем в других системах, может быть достигнута с помощью одноступенчатого центрифугирования с низким усилием. Мы согласны с этой точкой зрения и предполагаем, что целостность тромбоцитов важнее концентрации тромбоцитов. Тромбоциты, подвергаясь меньшему механическому воздействию, сохраняют свою жизнеспособность [1].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить целесообразность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в медицинской практике.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен ретроспективный анализ данных современной научной литературы по проблеме целесообразности исследований по данной теме.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В современной хирургической практике обширное применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, нашла в лечении хронических ран различной этиологии, склонных к долгому течению и частым рецидивам; в косметологии и эстетической медицине в вопросе улучшения внешнего вида рубцов; в урологии при лечении эректильной дисфункции; в акушерско-гинекологической практике в улучшении беременности и исходов беременности, снижения рецидивов возникновения спаек, коррекции функциональной сексуальной дисфункции и благоприятного течения экстракорпорального оплодотворения [2].

Непосредственно особое внимание исследователи обратили на возможность применения PRP-терапии в лечении хронических ран, а именно – диабетических и венозных язв, по причине наиболее частой встречаемости и сложности лечения, которое не является высокоэффективным и зачастую приводит к ампутации. Для подтверждения возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, представлен ряд современных исследований.

Язва диабетической стопы – это серьезная проблема в гнойной хирургии, связанная с трудностью лечения, возможности рецидива и приводящая

к ампутации конечности на разных уровнях. В современном мире набирает особую популярность метод использования гелей с обогащенной тромбоцитами аутоплазмой (PRP). В исследовании 2016 г., проводимого Ahmed M. и соавт. [2], было включено 56 пациентов с чистыми хроническими язвами диабетической стопы, которые разделили на две группы. Первая группа получала лечение с помощью анти-септической мази, а вторая – аутологичным тромбоцитарным гелем. Методика получения PRP – центрифугирование и активация с помощью тромбина и хлорида кальция, частота нанесения полученного геля два раза в неделю. Во второй группе было выявлено более быстрое заживление, полное заживление было достигнуто у 86 % пациентов, по сравнению с 68 % в первой группе. Скорость заживления раны увеличивалась и была выше первые 8 недель во второй группе, а в первой группе была стабильно ниже, а также в исследуемой группе была ниже частота раневой инфекции. Аутологичный тромбоцитарный гель более эффективен по сравнению с местной антисептической повязкой, что показывает наилучшая скорость заживления раны и профилактика инфекции в чистых ранах [2, 3].

N.M. Alamdari и соавт. [4] в 2021 г. провели исследование, всего было 90 пациентов, которые разделены на две группы. Первая группа получала обычную повязку с мазью сульфадиазина серебра два раза в день, а вторая PRP гель два раза в неделю, срок всего эксперимента 3 недели. Технология PRP значительно повысила скорость заживления ран независимо от пола, возраста, уровня АД, вредных привычек пациентов, а также послеоперационные осложнения значительно снизились и не представляли статистически значимых данных.

Yasser A. Orban и соавт. в 2022 г. [5] также проводили исследование о возможности применения PRP в лечении хронических язв диабетической стопы. Всего в исследовании приняли участие 72 пациента, которых поровну разделили. Первую группу лечили с использованием обычной повязки и орошением раны физиологическим раствором, с последующим наложением вазелиновой марли и стерильной повязки, а вторую группу – инъекцией PRP и местным нанесением PRP-геля.

В проведенном исследовании 2023 г. Zhao P. и соавт. [6] изучили применение PRP-технологии в лечении диабетических язв стопы. Всего в исследование было включено 30 пациентов с примерно одинаковыми размерами язв, которые были разделены на две группы. Первая группа получала в качестве лечения PRP-гель, его накладывали непосредственно на рану и пропитывали им повязку на первый и седьмой день исследования. Вторая группа в качестве лечения получала стерильную повязку, пропитанную физиологическим раствором, наложенную на рану. Результаты

фиксируют на 7, 14 и 21-й день эксперимента. Скорость заживления ран значительно выше в первой группе на всех контрольных точках исследования и весь период сопровождался сниженным болевым синдромом по сравнению со второй группой. При проведении вестерн-блоттинга и ПЦР в грануляционной ткани выявлено, что LC3 и LC3-II/LC3-I и экспрессия гена LC3 в раневой грануляционной ткани группы PRP были значительно выше, чем до лечения. Во второй группе не было получено статистически значимых различий по данным показателям. При проведении ИФА группа с PRP были получены статистически значимое снижение IL-6 в грануляционной ткани, концентрация IL-10 увеличилась в обеих группах, однако в первой группе увеличение было в разы выше, по сравнению с контрольной группой [6].

Лечение язв различной этиологии на ногах изучил Rainys D. и соавт. в 2019 г. [7], всего было 69 пациентов, первой группе (35 пациентов) назначено лечение PRP-гелем, а во второй (34 пациента) – стандартный метод лечения (группа контроля). По результатам исследования в первой группе у 25,71 % раны полностью эпителизованы, а в контрольной группе – 17,64 %. Уменьшение размеров язвы в первой группе было больше и составило 52,35 % в сравнении с 33,36 %. В первой группе было наилучшее покрытие раневого ложа грануляционной тканью [7].

В долгосрочном исследовании, окончившемся в 2019 году, Qin X. и соавторы провели интересное сравнение эффективности различных методов введения PRP в лечении язв диабетической стопы [8]. Всего в исследовании приняли участие 90 пациентов, разделенные на три группы. Первая группа в качестве лечения получала инъекции PRP и закрытие раны гидрогелевой повязкой; вторая группа – PRP гель и закрытие раны гидрогелевой повязкой; третья группа – только гидрогелевая повязка. Наименьшее время госпитализации продемонстрировала первая группа (40 дней), вторая группа – 62 дня и третья – 88 дней. Общий объем необходимой аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, наибольший был во второй группе – 342 мл, а в первой – 306 мл. Некроз, экссудативный компонент, площадь раневого дефекта лучше снижалась в первой группе, а вторая группа была лучше по этим показателям третьей группы. Через 3 мес после начала лечения скорость заживления ран в первой группе – 93,2 %, второй – 52,1 %, третьей – 21,3 %. Полученные результаты также свидетельствуют о перспективности использования PRP, однако инъекционный метод показал наилучшие результаты, поэтому для раскрытия полного потенциала PRP-технологии необходимо комбинированное ведение посредством геля в рану и инъекций.

В исследовании 2022 г. Ullah A. и соавторов изучена инъекционная монотерапия PRP в лечении язв диабетической стопы [9]. Всего пациентов – 160,

разделенные на две группы по 80 в каждой. В первой группе пациентам вводили PRP по краям раны и у основания язвы, во второй накладывали обычную повязку. На 14, 28, 90, 180-й дни проводили осмотры согласно классификации ран Вагнера с целью эффективности лечения. Эффективность лечения PRP составила 80 %, а в контрольной группе – 46,25 %. Выявлена особенность, что у пациенток женского пола заживление ран в первой группе было выше по сравнению с мужчинами, а также очень высокая эффективность для пациентов старше 55 лет.

Исследователи во главе Qian Z. [10] провели эксперимент в 2020 году о возможности использования в лечении хронических язв диабетической стопы инъекционного и самовосстанавливающегося гидрогеля PRP. Самовосстанавливающийся и инъекционный гидрогель представлял композицию PRP с хитозаном, фиброином шелка. Данная композиция целесообразна для защиты аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, от ферментного гидролиза и усиления хемотаксиса мезенхимальных стволовых клеток. Результаты продемонстрировали улучшение пролиферативно-репаративных процессов, улучшение заживление ран за счет отложения коллагена первого типа, улучшения процессов ангиогенеза.

Hossam E.M. и соавт. изучили в 2022 г. [11] метод лечения неишемических язв диабетической стопы с помощью применения PRP-технологий. Всего в эксперименте приняло участие 80 пациентов, разделенных на две равные группы. Экспериментальная группа получала инъекции PRP в области заживающих краев раны и дна язвы, а контрольная – влажную повязку с коллагеновой мазью. У 10 % второй группы проведена обширная ампутация, а в экспериментальной группе она не проводилась. Снижение площади раны менее 50 % от исходных размеров наступила раньше в экспериментальной группе через 2,5 недели в сравнении с 4,5 неделями. Скорость полного заживления наступила в первой группе спустя 6 недель и составила 95 %, в отличие 9 недель на 77,8 %. Раневая инфекция в экспериментальной группе отмечена в 10 %, а в контрольной – в 45 %.

Deng J. и соавт. в 2023 г. изучили лечение [12] язв диабетической стопы с помощью PRP. Был проведен систематический обзор и метаанализ на основании Medline, EMBASE, PubMed и Библиотеки Кокрейна. Результаты метаанализа выявили, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, оказывает значительное положительное влияние на скорость заживления ран, снижает частоту ампутаций, уменьшает площадь язв и не увеличивает частоту осложнений.

Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в хирургической практике при лечении язв диабетической стопы является методом с высоким уровнем эффективности и низкими рисками осложнений, о чем

свидетельствуют многочисленные исследования. PRP возможно применять как монотерапию, так и в комбинации с классическими хирургическими методами.

Венозные язвы (также известные как варикозное расширение вен или язвы с венозным застоем) являются хроническим, рецидивирующим и изнуряющим заболеванием, которым страдает до 1 % населения. Обширный охват всего населения обеспечивает тревожность врачей всего мира по данному вопросу, и поиск новых методов лечения приобретает всемирный характер. В приведенных исследованиях анализируется возможность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении варикозных язв, как метод с высоким потенциалом. Проводимые исследования о возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении варикозных язв представлены в статье.

Группа ученых во главе с Li Y. [13] провели масштабный метаанализ научной литературы и исследований в 2019 г. о целесообразности применения PRP технологий в лечении хронических ран. Пятнадцать рандомизированных контрольных исследований (РКИ) с участием 829 пациентов имели право на включение в этот анализ. По сравнению со стандартным лечением PRP значительно улучшал скорость заживления, сокращал время заживления и снижал частоту инфицирования. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, эффективна и безопасна и может быть использована в качестве вспомогательного средства для лечения диабетических язв, особенно хронических рефрактерных язв.

Escamilla Cardeñosa M. и соавт. изучили в 2017 г. [14] целесообразность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении венозных язв. Всего в эксперименте приняло участие 58 пациентов, которые были разделены на две группы. Экспериментальная группа получала PRP лечение, а контрольное – повязку с физиологическим раствором. Площадь язвы измерялась в начале и конце эксперимента, длившегося 24 недели. Средний показатель заживления в экспериментальной группе составил 67,7 % в сравнении с 11,17 % контрольной группы. Также в первой группе снижение боли было в разы больше при оценке по шкале.

Burgos-Alonso N. и соавт. изучили в 2018 г. возможность применения [15] PRP в лечении венозных язв голени. В исследование включено 8 пациентов, имеющих язвы с течением минимум 6 месяцев, всего 12 язв. Часть язв была пролечена аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, один раз в неделю, а другая – стандартным лечением по 2–3 раза в неделю. Снижение размеров язвы составило 3,9 см в сравнении с 3,2 см (стандартное лечение).

Helmy Y. и соавт. в 2021 г. провели исследование о возможности лечения пациентов с венозными

язвами голени посредством аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами [16]. Всего в клиническое исследование включено 80 пациентов с хроническими язвами голени, которых разделили на две равные группы. Экспериментальной группе проводили лечение с помощью PRP инъекций во все края и дно язвы в течение 4–6 сеансов. Контрольной группе пациентов проводили стандартное лечение, компрессию и наложение повязки. Объективная оценка проводилась по проценту уменьшения размера области язвы, скорости заживления, частоте рецидивов и сообщению о побочных эффектах. По всем критериям оценки, PRP показала значительно лучшие результаты с высоким уровнем достоверности.

Miłek T. и соавт. в 2019 г. изучили возможность сокращения время заживления венозных язв нижней конечности при использовании повязок с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами [17]. В эксперименте приняли участие сто пациентов с диагнозом – венозная недостаточность нижних конечностей, осложненная изъязвлением голени или ступни, перенесших ангиопластику стенозированной артерии. Пациентов разделили на две равные группы, экспериментальная группа в качестве лечения получала аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, а контрольная группа – гидроколлоидные повязки. Изменения в ране фиксировали на 10, 20 и 30-й день и сравнивали с исходной раной. Было обнаружено, что лечение повязками PRP приводило к значительному прогрессирующему уменьшению размера язвы, независимо от первоначального размера язвы, по сравнению с лечением обычными повязками. Кроме того, наилучший эффект PRP был отмечен в категории самых крупных ран. После месяца лечения повязками PRP более 50 % всех язв были полностью заживлены. Молодой эпидермис появился вместе с грануляционной тканью, и формирование дермы оформилось через 20 дней лечения.

Moneib H.A. и соавт. в исследовании, проводимом в 2018 году [18], сравнили стандартное лечение венозных язв и применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. Всего приняло участие 40 пациентов, разделенных на две группы. Экспериментальная группа получала лечение PRP в течение 6 недель, контрольная группа – стандартное лечение (компрессия и перевязки). По сравнению с традиционной терапией после PRP-терапии наблюдалось весьма значительное улучшение размеров язвы. Среднее изменение площади язвы после PRP и традиционной терапии составило $(4,92 \pm 11,94)$ и $(0,13 \pm 0,27)$ см соответственно, в то время как средний показатель улучшения площади язвы после PRP и традиционной терапии составил $(67,6 \pm 36,6)$ и $(13,67 \pm 28,06)$ % соответственно. Субъективное улучшение боли, связанной с язвой, было отмечено всеми пациентами.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения в широкой медицинской практике аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, о чем говорят многочисленные исследования, в которых подтверждается высокая эффективность и безопасность данного метода.

Хронические раны – это повреждения кожи, которые не смогли обеспечить нормальную, упорядоченную и своевременную анатомическую и функциональную целостность; или раны, которые проходят процесс заживления без восстановления анатомических и функциональных результатов. Когда нормальный процесс заживления нарушается, рана может приобрести хронический характер. Плохое заживление ран может быть связано с несколькими факторами риска, включая местные причины, системное заболевание и определенные лекарства. Данная тема актуальна во всех областях медицины из-за частой неэффективности стандартных схем лечения, что требует поиск новых схем, которой может являться аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, о чем свидетельствуют многочисленные исследования.

Wang Z. и соавт. выполнили в 2023 г. [19] систематический обзор и метаанализ о целесообразности применения PRP-терапии в лечении хронических ран. Всего было включено 27 крупных исследований. У пациентов с хроническими диабетическими язвами PRP значительно увеличивал долю полного заживления ран, процент зажившей площади раны и сокращал полное заживление ран. При венозных язвах PRP улучшал площадь эпителизации и процент заживления площади раны. Что касается профиля безопасности, PRP не увеличивал риск инфицирования у пациентов с хроническими диабетическими язвами. Метаанализ показал, что источник PRP и способ получения PRP значительно влияли на долю полного заживления ран, в то время как возраст, пол, страна, длительность раны и размер раны не влияли на этот результат.

Shang Li и соавт. [20] провели крупный систематический обзор и метаанализ в 2023 году о возможности применения повязок с PRP в лечении хронических ран. В сравнении с обычными повязками, пропитанными физиологическим раствором, повязки с PRP в разы повышают скорость заживления раны. Однако было выявлено, что при постоянном долгосрочном лечении повязками с PRP частота инфицирования раны не повышается и осложнения не наблюдаются.

Коллектив авторов во главе с Meznerics F.A. [21] провели систематический обзор и выполнили метаанализ в 2022 г. о целесообразности применения PRP-терапии в лечении хронических ран. Данная работа включала 2 688 статей, общее число ран составило 2 198. Полученные результаты позволяют говорить об эффективности и безопасности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. PRP показала

положительные результаты во всех исследованиях, выраженные в сокращении времени лечения и высокой безопасности данного метода.

В 2016 г. Martinez-Zapata M.J. и соавт. [22] выполняли исследование о возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении хронических ран. Суммарное количество исследуемых – 422 участника, среднее количество участников на одно исследование 29 человек. В трех исследованиях люди с венозными язвами и в трех – с диабетическими язвами стопы. При лечении PRP венозных язв не было получено статистически и клинически достоверных результатов улучшения процесса заживления по сравнению со стандартными методами. Однако при лечении диабетической стопы достоверно были получены результаты, указывающие на улучшение скорости заживления и снижения нежелательных эффектов [22].

В 2017 г. группа исследователей во главе с Suthar M. [23] изучили возможность применения PRP-технологии в лечении хронических незаживающих язв различной этиологии. Ученые получали плазму путем центрифугирования в градиенте плотности, исследуемая группа – 24 пациента с язвами различной этиологии. Пациентам вводили однократную дозу подкожной инъекции PRP, совместно с нанесением PRP-геля на всем периоде лечения. У всех исследуемых наблюдалось уменьшение размера раны, снижение времени заживления раны (8,2 недели). Данный метод является безопасным и наиболее эффективным по всем критериям, что свидетельствует о необходимости его изучения и внедрения в широкую клиническую практику [23].

В исследовании 2023 года [24] о возможности применения PRP в лечении хронических ран исследователи включили 46 пациентов, которых лечили с использованием повязки с PRP. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении площади раны и исключения возможных осложнений.

В своем исследовании Jaseem M. и соавт. в 2020 году [25] изучили возможности применения PRP в лечении хронических незаживающих язв. Всего в эксперимент включили 20 пациентов от 40–75 лет, которые получали лечение PRP-гелем. Фиксировали размеры язвы в течение 20 недель. Результаты исследования выявили, что средняя продолжительность заживления язвы после применения PRP-терапии составила 11 недель, у большей части размер язвы сократился более чем на 75 %.

Amato B. и соавт. провели исследование в 2019 году о возможности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в лечении хронических язв голени различной этиологии [26]. Всего было отобрано 100 пациентов с язвами голени рандомной этиологии, которые проходили лечение с использованием PRP.

По окончании эксперимента было выявлено, что применение PRP в сочетании с компрессией обеспечивает наилучший эффект лечения и стабилизацию язв.

Abhijeeth Dinesh Sakaria в 2023 г. [27] со своей командой провел исследование о применении аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении хронических ран. Всего приняло участие 25 пациентов с хроническими ранами, которые получали местное нанесение PRP в виде инъекций однократно. Оценку эффективности осуществляли с помощью оценки размеров раны и развития осложнений. У всех пациентов было зафиксировано значительное уменьшение краев раны, однако у 56 % пациентов уменьшение более чем на 90 %. Развития осложнений не было ни у одного пациента, что свидетельствует о высоком уровне безопасности данного метода лечения.

В исследовании 2019 г. Tsai H.C. и соавт. [28] была изучена возможность применения пластырей PRP в лечении хронических ран. Первая группа получала в качестве лечения однократную инъекцию PRP и пластырь с PRP, группа контроля – современные повязки на раны. Наблюдалось улучшение заживления ран через две недели. К четвертой недели размеры ран уменьшились на менее 25 % от исходных размеров, в последние три недели исследования размер раны был менее 10 % от первоначальной у 90 % пациентов. В контрольной группе на 4-й неделе снижение составило на 25–50 % от первоначальных размеров раны и такая динамика сохранялась до конца эксперимента.

В своем исследовании 2020 г. Uçar Ö. и соавт. [29] изучили целесообразность применения PRP-геля в лечении пролежней второй стадии в сравнении с газовой повязкой с физиологической сывороткой. Всего в эксперименте приняло 60 пациентов, разделенных на две равные группы. Экспериментальная группа перевязана гелем аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, а вторая – физиологической повязкой с сывороткой. На 20-й день эксперимента обнаружено, что в первой группе показатели площади раны и количество экссудата статистически снизились, чего нельзя было сказать о контрольной группе.

Semenič D. и соавт. в 2019 г. изучили [30] перспективу лечения незаживающих хронических язв голени с использованием PRP-геля. Всего приняло участие 60 пациентов. В качестве лечения первая группа получала гель с аутоплазмой, обогащенной тромбоцитами, а вторая – гидрогель. Лечение ран происходило один раз в неделю в течение трех недель, а затем обследовали спустя 6 месяцев. Обе группы были одинаковы по размерам язв и длительности течения. Заживление хронических ран в первой группе было статистически значимо более эффективным по сравнению с лечением гидрогелем. Спустя 6 месяцев в экспериментальной группе размер раны уменьшился до 35,01 % от исходного размера, а в контрольной группе до 89,95 %.

Окружность ран уменьшилась до 54,62 % от исходной в экспериментальной группе, в контрольной группе – до 91,28 %.

Salazar-Álvarez A.E. и соавт. в 2014 году изучили [31] эффективность лечения хронических язв с помощью инъекций PRP. Было отобрано 11 пациентов с язвами нижних конечностей (неишемическими), которым местно вводили PRP в течение 4 сеансов с интервалом 1 неделя. Выявлено значительное снижение боли, среднее уменьшение раны составило 60 %, полное заживление достигнуто в 5 случаях, осложнений не было выявлено.

Fang Q. и соавт. в 2023 г. провели систематический обзор и метаанализ [32] о целесообразности лечения венозных язв нижних конечностей с помощью применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. В базах данных Pubmed, Cochran Library, Embase и OVID EBM Reviews был проведен поиск, а также был проведен метаанализ опубликованной исследовательской литературы по обогащенной тромбоцитами плазме для венозных язв нижних конечностей с января 1900 по апрель 2021 г. Показателями результата были площадь травмы после лечения и скорость заживления. В общей сложности 294 пациента с венозными язвами нижних конечностей были включены в шесть публикаций, включая 148 пациентов в экспериментальной группе, получавших PRP, по сравнению со 146 пациентами в контрольной группе, получавших традиционную терапию. Этот всеобъемлющий метаанализ имеющихся фактических данных свидетельствует о том, что применение PRP при венозных язвах нижних конечностей ускоряет процесс заживления ран и улучшает показатели заживления ран [32].

В хирургической практике лечение хронических ран остается нерешенной задачей с высокими рисками травматизации и длительностью течения процесса регенерации. Приведенные исследования подчеркивают целесообразность рассмотрения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, как инновационного подхода в их лечении. PRP-терапия позволяет справляться высокоэффективно и безопасно как с хроническими ранами различной этиологии, так и с индивидуальными проявлениями, например язвы диабетической стопы и варикозных вен.

Однако после заживления язвы на ее месте всегда образуется рубец, который не всегда красив и может доставить дискомфорт пациенту, но и в этом вопросе аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, способна улучшить его эстетический вид. PRP является одним из относительно новых подходов к лечению рубцов и все чаще рассматривается в качестве монотерапии или дополнения к другим методам лечения. Исследование показывает, что PRP безопасен и надежен при лечении атрофических шрамов. PRP работает лучше в сочетании с лазером или микроиглами для лечения рубцов.

Abdel-Maguid E.M. и соавт. в 2021 г. [33] показали, что PRP повышает эффективность FCL (пояснично-фасеточная капсульная связка) за счет увеличения выработки кожного коллагена и коллагена I типа кожи после его инъекции. Тройная комбинация микроигл, PRP и эрбиевого лазера продемонстрировала значительный клинический потенциал.

Hewedy E.S. и соавт. в 2022 г. [34] показали, что комбинация TAC (бактериальных токсин-антиоксидантных систем) и PRP может обеспечить лучшие косметические результаты при лечении келоидных рубцов и снизить частоту побочных эффектов. Кроме того, Dai и соавт. в 2021 г. [35] ретроспективно проанализировали эффективность абляционного фракционного CO₂-лазера и комбинации PRP для лечения гиперпластических рубцов и обнаружили, что комбинированная терапия обладает большей эффективностью по сравнению с отдельными видами лечения. PRP является новым терапевтическим средством для лечения рубцов, но его применение в гипертрофированных/келоидных тканях все еще остается спорным.

Рандомизированное исследование, проводимое в 2017 году, во главе с Ibrahim Z.A. по лечению рубцов включало 90 пациентов, разделенных на три группы лечения. Одна группа получала микроиглы, другая группа получала внутрикожную PRP, а третья группа проходила чередование процедур микроиглы и внутрикожной PRP. Хотя улучшение наблюдалось во всех группах, комбинированное лечение ассоциировалось с наибольшим средним показателем улучшения, за которым следовала микроигловка, затем PRP. Удовлетворенность пациентов была значительно выше в группе комбинированного лечения. Аспекты гистологии – комбинированное лечение привело к утолщению эпидермиса с более развитыми сетчатыми гребнями по сравнению с отдельными методами лечения [36].

Chawla S. [37] и Nofal E. [38] с соавторами в 2014 г. подтвердили улучшение состояния атрофических рубцов от угревой сыпи при применении PRP с помощью микроигл или внутрикожной инъекции.

В исследовании split-face в 2016 г. было показано, что комбинация внутрикожных инъекций и микроигл с PRP улучшила клинические результаты по сравнению с микроиглами с дистиллированной водой. В отдельном исследовании 50 пациентов оценивали микроиглы при шрамах от угревой сыпи с добавлением PRP и без него: после микроиглы внутрикожно вводили PRP в шрамы от угревой сыпи, затем на ту же половину наносили местную PRP, а на другую половину использовали дистиллированную воду. Хотя улучшение наблюдалось с обеих сторон, сторона, получавшая PRP, показала более высокий ответ, используя системы качественной и количественной оценки Goodman и оценки независимого врача. Удовлетворенность пациентов также была выше, и большинство пациентов

сообщили, что PRP приводила к уменьшению видимости шрамов от угревой сыпи и улучшению шероховатости кожи [39].

Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении рубцов показало высокие результаты. Однако все проводимые исследования подчеркивают преимущество комбинированной терапии в сравнении с монотерапией PRP.

Использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, не ограничивается областями хирургии, широкое признание она сыскала и в урологии, а именно в лечении эректильной дисфункции, часто встречаемой патологии мужчин современного общества. Приведенный ряд работ подчеркивает преимущество в высокой эффективности и безопасности применения PRP в решении данного вопроса.

Masterson T.A. и соавт. в 2023 г. провели исследование о целесообразности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в лечении легкой и умеренной эректильной дисфункции [40]. Были отобраны пациенты с легкой и умеренной дисфункцией (Международный индекс оценки эректильной функции 11–25 баллов) и рандомизированы для получения либо 2 инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы, либо плацебо с интервалом в 1 месяц. Первичным результатом был процент мужчин, достигших минимальной клинически значимой разницы через 1 месяц после второй инъекции. Вторичными результатами были изменения Международного индекса эректильной функции через 1, 3 и 6 месяцев, а также изменения параметров сосудов полового члена и нежелательных явлений через 6 месяцев. Всего 61 мужчина, экспериментальная группа ($n = 28$) в качестве лечения получала PRP, контрольная – плацебо ($n = 33$). Не было различий между группами в процентах мужчин, достигших минимальной клинически значимой разницы через 1 месяц: 14 (58,3 %) в богатой тромбоцитами плазме против 15 (53,6 %) в группе плацебо. Средний международный индекс эректильной функции – домен эректильной функции изменился с 17,4 до 21 через 1 месяц у мужчин, получавших богатую тромбоцитами плазму, против 18,6 (17,3–19,8) до 21,6 (19,1–24,1) в группе плацебо; однако достоверной разницы между группами не было ($P = 0,756$). Серьезных нежелательных явлений не было и только по одному незначительному нежелательному явлению в каждой группе. Не было никаких изменений в доплеровских параметрах полового члена с исходного уровня до 6 месяцев.

Poulios E. и соавт. в 2021 г. выполнили аналогичное исследование [41], однако их результаты оказались положительными. Всего было отобрано 60 пациентов с легкой и умеренной степенью эректильной дисфункции, разделенных на две группы. Первая группа получала в качестве лечения аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, в виде двух

интракавернозных инъекций по 10 мл, а вторая – плацебо. Оценку состояния пациентов проводили спустя 1, 3 и 6 месяцев. Через 6 месяцев MCID (минимальная клиническая значимая разница) была достигнута у 20/29 (69 %) пациентов в группе PRP по сравнению с 7/26 (27 %) в группе плацебо. Разница в риске между двумя группами составила 42 %, а скорректированное на исходные данные среднее значение межгрупповой разницы по шкале IIEF-EF составило 3,9 балла. Аналогичным образом статистически значимая разница как в количестве участников, достигших MCID, так и в баллах IIEF-EF, также наблюдалась при оценке через 1 и 3 месяца между двумя группами. Соответственно, пациенты, получавшие PRP, были более удовлетворены лечением. За период исследования побочных эффектов не наблюдалось.

Shaher H. и соавт. в 2023 г. провели исследование [42] о возможности применения PRP в лечении эректильной дисфункции. Всего было 100 пациентов, разделенных на две группы. Экспериментальная группа получала 3 инъекции по 3 мл с интервалом 15 дней, контрольная группа получала в качестве лечения 6 мл физиологического раствора. Наблюдение после первой инъекции продолжалось в течение 6 месяцев. Улучшения по международной шкале эректильной дисфункции были в экспериментальной группе, которые максимальные были при 1 и 3 месяцах, с незначительным снижением к 6-му месяцу. Через 1 месяц после окончания лечения у 76 % пациентов в группе PRP наблюдалось улучшение IIEF-EF, поскольку они достигли минимальной клинически значимой разницы по сравнению с 18 % в группе физиологического раствора. Через 3 месяца после лечения 72 % пациентов достигли минимальной клинически значимой разницы в группе PRP по сравнению с 16 % в группе физраствора, затем снизились до 70 % в группе PRP по сравнению с 16 % в группе физраствора через 6 месяцев после лечения. Общий уровень удовлетворенности пациентов половым актом был выше в группе PRP, чем в группе плацебо, о чем свидетельствуют более высокие показатели IIEF Q6, 7, 8 и IIEF Q13, 14 соответственно, при этом максимальное улучшение было отмечено через 3 месяца наблюдения. Сообщений об образовании бляшек, подкожных кровоподтеков или каких-либо других серьезных побочных эффектах среди участников не поступало.

Применение PRP-терапии вполне целесообразно в лечении эректильной дисфункции. Преимущество этого метода – сохранение анатомических структур без хирургической помощи с высокой долей эффективности и низким риском осложнений.

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, также применяется в акушерско-гинекологической практике в решении широкого ряда проблем, о чем свидетельствуют приведенные работы.

Сексуальная дисфункция возникает не только у мужчин, но и у женщин и Dankova I. и соавт. в 2023 г. [43] провели систематический обзор и метаанализ о целесообразности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. Поиск проводили с использованием PubMed, Embase и базы данных Библиотеки Кокрейна. В исследование были включены в общей сложности 327 женщин со средним возрастом (51 ± 12) года. При функциональной сексуальной дисфункции PRP значительно улучшал индекс женской сексуальной функции (FSFI), индекс здоровья влагалища (VHI) и оценку сексуального дистресса у женщин (FSDS). Что касается стрессового недержания мочи (SUI), PRP привела к значительному улучшению результатов Международной консультации по недержанию мочи – краткой формы вопросника (ICIQ-SF) и Перечня урогенитальных расстройств (UDI-6). В ходе выявленного РКИ был отмечен значительно более высокий средний балл ICIQ-SF и UDI-6 в группе, получавшей срединноуретральный слинг, по сравнению с группой, получавшей инъекции PRP. Что касается риска предвзятости, РКИ характеризовалось высоким риском, тогда как наблюдательные исследования были среднего риска. Протокол инъекций PRP при FSD заключается во введении 2 мл PRP в дистальный отдел передней стенки влагалища один раз в месяц в течение 3 месяцев. При SUI женщинам следует вводить 5–6 мл PRP в периуретральную область один раз в месяц в течение 3 месяцев.

Tang R. и соавторы выполнили систематический обзор и метаанализ в 2023 г. [44] о снижении рецидива спаек и улучшении исходов беременности у пациенток с внутриматочными спайками при использовании аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. В метаанализ были включены в общей сложности 730 пациенток из 10 клинических исследований. Результаты показали, что введение PRP значительно увеличивало толщину эндометрия, объем менструации и дни менструации. Кроме того, также улучшилась клиническая частота наступления беременности.

При проведении экстракорпорального оплодотворения надлежащая толщина эндометрия играет ключевую роль в успешности, поэтому особый интерес для всех акушеров представляют адьювантные методы улучшения толщины эндометрия. Группа ученых во главе с Huniadi A. в 2023 г. [45] изучили возможность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в достижении наилучших результатов. Всего участие в эксперименте приняли 102 пациента, разделенные на две равные группы. В контрольную группу вошли пациенты с одной попыткой пересадки бластоцисты хорошего качества, но толщина эндометрия не превышала 7 мм при стандартном протоколе препарирования эндометрия эстрадиолом и адьювантной терапией (кроме PRP, такой как аспирин, витамин С и витамин Е), а в группу исследования вошла та же 51 пациентка,

у которой трансплантация эмбрионов проводилась при том же стандартном препарировании эндометрия с протоколом приема эстрадиола и внутриматочной инфузии PRP. Лечение PRP оказало положительное влияние на параметры, которые использовались для оценки успешности процедуры переноса эмбрионов. Толщина эндометрия (увеличение толщины эндометрия на 0,6 мм после лечения PRP) и клиническая частота наступления беременности (при $MD \pm SD$ $0 \pm 0,38$ до лечения PRP и с увеличением до $0,5 \pm 0,1$ после лечения PRP) были статистически значимыми.

Soliman A. и соавт. в 2023 г. [46] выполнили систематический обзор и метаанализ о возможности улучшения исходов родов при применении аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами. В исследование были включены восемь рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 1 038 женщин с более чем 3 неудачными попытками имплантации. Было обнаружено, что частота химической беременности, частота клинической беременности и частота живорождений статистически значимы и увеличились у пациентов, получавших PRP, по сравнению с контрольной группой. Частота имплантации и частота многоплодной беременности также были значительно увеличены в группе PRP. PRP может улучшить имплантацию, беременность и исходы родов у женщин, что должно побудить клиницистов рассматривать это вмешательство как очень эффективный инструмент вспомогательных репродуктивных технологий.

Применение PRP-терапии в акушерской и гинекологической практике имеет широкий спектр, благодаря высокой эффективности, о чем свидетельствуют приведенные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, имеет огромный потенциал применения во всех областях медицины. В хирургической практике PRP позволяет эффективно и безопасно лечить хронические раны при лечении, которых традиционными методами возникает ряд трудностей. Язвы диабетические и венозные – грозные осложнения течения основного заболевания, но применение PRP позволяет с ними справиться. После заживления хронических ран остаются грубые рубцы, и аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, позволяет достичь максимально возможного эстетического эффекта в комбинации с другими методами косметологии. PRP-терапия нашла свое признание и в урологии, где помогает бороться с эректильной дисфункцией. Консервативное стандартное лечение эректильной дисфункции лишь на время помогает избавиться от проблем, а хирургическое лечение сводится к протезированию, что приводит к нарушению анатомических структур и ощущению дискомфорта мужчин. PRP-терапия позволяет устранить непосредственно

причину импотенции с высокой степенью эффективности и безопасности и, что немаловажно, с сохранением анатомических структур. Аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, активно применяют в акушерско-гинекологической практике, где ее область не ограничена. Ее используют при лечении рецидивов спаек, улучшения течения беременности и исходов родов, при экстракорпоральном оплодотворении, коррекции функциональной сексуальной дисфункции. Таким образом, аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, нашла всемирное признание во всех отраслях медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Conde-Montero E., de la Cueva Dobao P., Martínez González J.M. Platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds: evidence to date. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2017;4:107–120. doi: 10.2147/CWCMR.S118655
2. Ahmed M., Reffat S.A., Hassan A., Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Annals of Vascular Surgery*. 2017;38:206–211. doi: 10.1016/j.avsg.2016.04.023.
3. Kunder V., Sharma K.C., Rizvi Z. et al. The Use of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Scoping Review. *Cureus*. 2023;15(8):e43452. doi: 10.7759/cureus.
4. Alamdari N.M., Shafiee A., Mirmohseni A., Besharat S. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021;15(2):621–626. doi: 10.1016/j.dsx.2021.03.005.
5. Orban Y.A., Soliman M.A., Hegab Y.H., Alkilany M.M. Autologous platelet-rich plasma vs conventional dressing in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Wounds*. 2022;33(2):36–42. doi: 10.25270/wnds/2022.3642.
6. Zhao P., Zhou G., Jiang J. et al. Platelet-rich Plasma (PRP) in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers and its Regulation of Autophagy. *The international journal of lower extremity wounds*. 2023;15347346221144937. doi: 10.1177/15347346221144937.
7. Rainys D., Cepas A., Dambrauskaite K. et al. Effectiveness of autologous platelet-rich plasma gel in the treatment of hard-to-heal leg ulcers: a randomised control trial. *Journal of wound care*. 2019;28(10):658–667. doi: 10.12968/jowc.2019.28.10.658.
8. Qin X., Wang J. Clinical study of local injection of autologous platelet-rich plasma in treatment of diabetic foot ulcer. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waikexue zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 2019;33(12):1547–1551. (In Chinese) doi: 10.7507/1002-1892.201905124.
9. Ullah A., Jawaid S.I., Qureshi P.N.A.A. et al. Effectiveness of Injected Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer Disease. *Cureus*. 2022;14(8):e28292. doi: 10.7759/cureus.28292.
10. Qian Z., Wang H., Bai Y. et al. Improving Chronic Diabetic Wound Healing through an Injectable and Self-Healing Hydrogel with Platelet-Rich Plasma Release. *ACS applied materials & interfaces*. 2020;12(50):55659–55674. doi: 10.1021/acsami.0c17142.
11. Hossam E.M., Alserri A.H.K., Antonopoulos C.N. et al. Autologous Platelet Rich Plasma Promotes the Healing of Non-Ischemic Diabetic Foot Ulcers. A Randomized Controlled Trial. *Annals of vascular surgery*. 2022;82:165–171. doi: 10.1016/j.avsg.2021.10.061.
12. Deng J., Yang M., Zhang X. et al. Efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma for diabetic foot ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2023;370. doi: 10.1186/s13018-023-03854-x.
13. Li Y., Gao Y., Gao Y. et al. Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of diabetes*. 2019;11(5):359–369. doi: 10.1111/1753-0407.12850.
14. Escamilla Cardeñosa M., Domínguez-Maldonado G., Córdoba-Fernández A. Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers. *Journal of tissue viability*. 2017;26(2):138–143. doi: 10.1016/j.jtv.2016.11.003.
15. Burgos-Alonso N., Lobato I., Hernández I. et al. Autologous platelet-rich plasma in the treatment of venous leg ulcers in primary care: a randomised controlled, pilot study. *Journal of wound care*. 2018;27(Sup6):S20–S24. doi: 10.12968/jowc.2018.27.Sup6.S20.
16. Helmy Y., Farouk N., Ali Dahy A. et al. Objective assessment of Platelet-Rich Plasma (PRP) potentiality in the treatment of Chronic leg Ulcer: RCT on 80 patients with Venous ulcer. *Journal of cosmetic dermatology*. 2021;20(10):3257–3263. doi: 10.1111/jocd.14138.
17. Miłek T., Nagraba Ł., Mitek T. et al. Autologous Platelet-Rich Plasma Reduces Healing Time of Chronic Venous Leg Ulcers: A Prospective Observational Study. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1176:109–117. doi: 10.1007/5584_2019_388.
18. Moneib H.A., Youssef S.S., Aly D.G. et al. Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2018;17(3):495–501. doi: 10.1111/jocd.12401.
19. Wang Z., Feng C., Chang G. et al. The use of platelet-rich plasma in wound healing and vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Skin research and technology*. 2023;29(9):e13444. doi: 10.1111/srt.13444. PMID: 37753680; PMCID: PMC10444946.
20. Li S., Xing F., Yan T. et al. The Efficiency and Safety of Platelet-Rich Plasma Dressing in the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of personalized medicine*. 2023;13(3):430. doi: 10.3390/jpm13030430.
21. Meznerics F.A., Fehérvári P., Dembrowszky F. et al. Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(24):7532. doi: 10.3390/jcm11247532.

22. Martinez-Zapata M.J., Martí-Carvajal A.J., Solà I. et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2016(5):CD006899. doi: 10.1002/14651858.CD006899.pub3.
23. Suthar M., Gupta S., Bukhari S., Ponemone V. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *Journal of biomedical science*. 2017;24(1):16. doi: 10.1186/s12929-017-0324-1.
24. Raza A. Ali, Ismail M., Salma U. et al. Role of Autologous Platelet Rich Plasma in Management of Chronic Wounds. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2023;30(14):230–234.
25. Jaseem M., Alungal S., Shamsudeen J. Effectiveness of autologous PRP therapy in chronic nonhealing ulcer: A 2-year retrospective descriptive study. *Journal of family medicine and primary care*. 2020;9(6):2818–2822. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_177_20. PMID: 32984132; PMCID: PMC7491759.
26. Amato B., Farina M.A., Campisi S. et al. CGF Treatment of Leg Ulcers: a Randomized Controlled Trial. *Open medicine (Warsaw, Poland)*. 2019;14:959–967. doi: 10.1515/med-2019-0113.
27. Sakaria A.D., Alva B.V. Platelet rich plasma: a novel therapy in chronic wounds. *International Surgery Journal*. 2023;10:1295–1298.
28. Tsai H.C., Lehman C.W., Chen C.M. Use of platelet-rich plasma and platelet-derived patches to treat chronic wounds. *Journal of wound care*. 2019;28(1):15–21. doi: 10.12968/jowc.2019.28.1.15.
29. Uçar Ö., Çelik S. Comparison of platelet-rich plasma gel in the care of the pressure ulcers with the dressing with serum physiology in terms of healing process and dressing costs. *International wound journal*. 2020;17(3):831–841. doi: 10.1111/iwj.13344.
30. Semenič D., Cirman T., Rožman P., Smrke D.M. Regeneration of chronic wounds with allogeneic platelet gel versus hydrogel treatment: a prospective study. *Acta clinica Croatica*. 2018;57(3):434–442. doi: 10.20471/acc.2018.57.03.05.
31. Salazar-Álvarez A.E., Riera-del-Moral L.F., García-Arranz M. et al. Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2014;105:597–604.
32. Fang Q., Zhang Y., Tang L. et al. Clinical Study of Platelet-Rich Plasma (PRP) for Lower Extremity Venous Ulcers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The international journal of lower extremity wounds*. 2023;22(4):641–653. doi: 10.1177/15347346211046203.
33. Abdel-Maguid E.M., Awad S.M., Hassan Y.S. et al. Efficacy of stem cell-conditioned medium vs. platelet-rich plasma as an adjuvant to ablative fractional CO2 laser resurfacing for atrophic post-acne scars: a split-face clinical trial. *The Journal of dermatological treatment*. 2021;32(2):242–249. doi: 10.1080/09546634.2019.
34. Hewedy E.S., Sabaa B.E.I., Mohamed W.S., Hegab D.S. Combined intralesional triamcinolone acetonide and platelet rich plasma versus intralesional triamcinolone acetonide alone in treatment of keloids. *The Journal of dermatological treatment*. 2022;33(1):150–156. doi: 10.1080/09546634.2020.1730742.
35. Dai Z., Lou X., Shen T. et al. Combination of ablative fractional carbon dioxide laser and platelet-rich plasma treatment to improve hypertrophic scars: a retrospective clinical observational study. *Burns & trauma*. 2021;9:tkab016. doi: 10.1093/burnst/tkab016.
36. Ibrahim Z.A., EL-Ashmawy A.A., Shora O.A. Therapeutic effect of microneedling and autologous platelet rich plasma in the treatment of acne scars: A randomized study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2017;16:388–399.
37. Chawla S. Split face comparative study of microneedling with PRP versus microneedling with vitamin C in treating atrophic post acne scars. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2014;7:209–212.
38. Nofal E., Helmy A., Nofal A. et al. Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100 % trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: A comparative study. *Dermatologic surgery*. 2014;40:864–873.
39. Asif M., Kanodia S., Singh K. Combined autologous platelet rich plasma with microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: A concurrent split face study. *Journal of cosmetic dermatology*. 2016;15:434–443.
40. Masterson T.A., Molina M., Ledesma B. et al. Platelet-rich Plasma for the Treatment of Erectile Dysfunction: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *The Journal of urology*. 2023;210(1):154–161. doi: 10.1097/JU.0000000000003481.
41. Poullos E., Mykoniatis I., Pyrgidis N. et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The journal of sexual medicine*. 2021;18(5):926–935. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.008.
42. Shaher H., Fathi A., Elbashir S. et al. Is Platelet Rich Plasma Safe and Effective in Treatment of Erectile Dysfunction? Randomized Controlled Study. *Urology*. 2023;175:114–119. doi: 10.1016/j.urology.2023.01.028.
43. Dankova I., Pyrgidis N., Tishukov M. et al. Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Female Sexual Dysfunction and Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Biomedicine*. 2023;11(11):2919. doi: 10.3390/biomedicine11112919.
44. Tang R., Xiao X., He Y. et al. Clinical evaluation of autologous platelet-rich plasma therapy for intrauterine adhesions: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1183209. doi: 10.3389/fendo.2023.1183209
45. Huniadi A., Zaha I.A., Naghi P. et al. Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) Efficacy on Endometrial Thickness and Infertility: A Single-Centre Experience from Romania. *Medicina*. 2023;59:1532. doi: 10.3390/medicina59091532.
46. Soliman A., Elsonbaty S., Saleh Y. et al. How autologous platelet-rich plasma affects pregnancy and birth outcomes in women with repeated embryo implantation failure: A prisma-compliant meta-analysis. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2023;20(2):154–163. doi: 10.4274/tjod.galenos.2023.46588.

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

Информация об авторах

Тамара Викторовна Мутова – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; tomikmutova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6414-3989>

Мария Алексеевна Затолокина – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск; заведующая кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; marika1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

Борис Семенович Суковатых – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; sukovatykhbs@kursksmu.net, <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Виктор Яковлевич Мутов – врач-хирург, Курская городская больница № 6, Курск, Россия; mutov.v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6414-3989>

Станислав Викторович Гунов – студент 4-го курса, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; gunov99@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9340-3850>

Алексей Владимирович Тверской – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, tverskoy@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1537-6564>

Людмила Михайловна Качмарская – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел, Россия; ludmila-2846@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2335-2829>

Дмитрий Валерьевич Решетняков – заочный аспирант кафедры геронтологии и гериатрии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; Rus-dimon1997@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7290-5239>

Статья поступила в редакцию 13.02.2024; одобрена после рецензирования 03.06.2024; принята к публикации 03.06.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Tamara V. Mutova – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; tomikmutova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6414-3989>

Maria A. Zatolokina – MD, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Kursk; Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, I.S. Turgenyev Oryol State University, Orel, Russia; marika1212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>

Boris S. Sukovatykh – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; sukovatykhbs@kursksmu.net, <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Viktor Ya. Mutov – surgeon, Kursk City Hospital No. 6, Kursk, Russia; mutov.v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6414-3989>

Stanislav V. Gunov – 4th year student, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; gunov99@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9340-3850>

Alexey V. Tverskoy – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod State National Research University, tverskoy@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1537-6564>

Lyudmila M. Kachmarskaya – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy I.S. Turgenyev Orel State University, Orel, Russia; ludmila-2846@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2335-2829>

Dmitry V. Reshetnyakov – Correspondence postgraduate student of the Department of Gerontology and Geriatrics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia; Rus-dimon1997@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7290-5239>

The article was submitted 13.02.2024; approved after reviewing 03.06.2024; accepted for publication 03.06.2024.

Обзорная статья

УДК 616.31-085

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-15-24>

Анализ современных методов эндодонтического лечения осложненного кариеса по данным литературы

М.С. Корчагина ✉, **М.А. Постников, Г.К. Бурда,
О.Е. Симановская, Е.Н. Рожкова, А.С. Ратникова**

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Аннотация. Результат эндодонтического лечения зависит от многих факторов: от уровня профессиональной подготовки врача-стоматолога, материально-технической оснащенности рабочего места, грамотной постановки диагноза и выбранной тактики лечения, что во многом невозможно без использования современных достижений науки. В статье представлен обзор актуальной литературы по лечению осложненного кариеса. Описаны методы лечения пульпита и периодонтита с применением современных методов и средств, что позволяет значительно повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: эндодонтическое лечение, осложненный кариес, реципрок, лазер в эндодонтии

Review article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-15-24>

Analysis of modern methods of endodontic treatment of complicated caries according to the literature

M.S. Korchagina ✉, **M.A. Postnikov, G.K. Burda,
O.E. Simanovskaya, E.N. Rozhkova, A.S. Ratnikova**

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract. The result of endodontic treatment depends on many factors: on the level of professional training of a dentist, the material and technical equipment of the workplace, competent diagnosis and chosen treatment tactics, which is largely impossible without the use of modern scientific achievements. The article provides an overview of the current literature on the treatment of complicated caries. The methods of treatment of pulpitis and periodontitis using modern methods and tools are described, which significantly improves the effectiveness of treatment.

Keywords: endodontic treatment, complicated caries, reciprocity, laser in endodontics

Несмотря на активное развитие стоматологии и эндодонтии, вопрос качества лечения осложненного кариеса (пульпит, периодонтит) не теряет своей актуальности и в настоящее время [1]. Так, конусно-лучевая компьютерная томография позволяет оценить сложность, вариабельность, степень кривизны корневых каналов, характер воспалительного процесса, что позволяет безошибочно подобрать средства и материалы, необходимые для лечения конкретного клинического случая [2].

Инструментальная обработка корневых каналов берет свое начало с правильно сформированного эндодонтического доступа, что оказывает влияние на результат дальнейшего лечения [3]. Существуют различные методы формирования эндодонтического доступа, но главное требование – это бережное препарирование области перирецивикального дентина и зоны фуракции

по принципу биологической целесообразности [4, 5]. На наш взгляд, несмотря на многообразие вариантов создания доступа к устьям корневых каналов, консервативный метод считается самым эффективным и безопасным, поскольку позволяет создать прямолинейный ход к устьям корневых каналов и обеспечивает их достаточную визуализацию. В отличие от консервативного, минимально-инвазивный метод имеет место быть, но лишь в отдельных клинических ситуациях [5, 6]. С появлением гибких никельтитановых инструментов, применение устьевых файлов или разверток стало желательным, так как чрезмерное иссечение верхней устьевой трети создает высокую вероятность образования трещин и продольных переломов корней зубов [7].

Важным этапом эндодонтического лечения является инструментальная обработка корневых каналов. В настоящее время использование только ручных-стальных

инструментов недостаточно, поскольку их конусность равна всего 2 %, что не позволяет, в полной мере, провести качественную медикаментозную обработку [8]. Основные задачи механической обработки: удаление нежизнеспособных и пораженных твердых тканей, формирование корневого канала с созданием оптимальной конусности при максимальном сохранении анатомии корневых каналов с целью эффективной дезинфекции и полноценного пломбирования [8, 9].

В последние годы эндодонтические инструменты были усовершенствованы с точки зрения дизайна, кинематики и металлургии [10].

Для проведения быстрого и качественного эндодонтического лечения с целью сохранения анатомической формы корневых каналов применяются современные машинные вращающиеся инструменты, изготовленные из никель-титанового сплава. Для изготовления высокотехнологичных инструментов применяют никель-титановые сплавы [11]. Никель-титановые системы инструментов имеют целый ряд преимуществ перед инструментами из нержавеющей стали: обеспечивают эффективное препарирование стенок корневого канала при этом сохраняют их природную анатомию, значительно сокращая время механической обработки за счет более высокой режущей эффективности и гибкости. Помимо этого, никель-титановые инструменты снижают риск транспортировки апикального отверстия и попадания инфицированных тканей за верхушечное отверстие корневого канала [12].

Новый усовершенствованный никель-титановый сплав M-Wire, получаемый при термической обработке имеет нано-кристаллическую мартенситную структуру, созданные из этого сплава инструменты в отличие от остальных никель-титановых файлов обладают высокой гибкостью и стабильной устойчивостью к циклической усталости [13, 14]. Тросы инструмента в конструкции работают в сопротивлении упругим деформациям даже при наличии искривленных каналов, что говорит об отсутствии накопления дефектов и практически полного устранения действия циклической нагрузки. При этом тросы хорошо растягиваются и передают вращающий момент на режущую головку, это подтверждает тот факт о высокой сопротивляемости инструмента. И даже если во время работы торсы разорвутся, это не приведет к поломке инструмента. Все выше сказанное говорит о прочности этих инструментов [15].

Инструменты Reciproc и Reciproc Blue, созданные из сплава M-Wire, по своему строению имеют два режущих лезвия и значительное пространство между спиралью для выведения дентинных опилок и улучшения режущей способности. В поперечном сечении инструмент представляет латинскую букву S. Для облегчения выведения дентинных опилок в коронарном

направлении расстояние между режущими лезвиями увеличивается от апикальной к корональной части. Еще одной особенностью инструмента является его регрессивная конусность: это уменьшение конусности в коронарном направлении, что предупреждает чрезмерное иссечение стенок корневого канала и сохраняет его природную анатомию, а не режущий кончик позволяет файлу находиться в центре по ходу корневого канала [14, 16].

Результаты работы Ореховой Л.Ю. и соавт. (2020) показали эффективную работу Reciproc Blue. По итогам сравнения никель-титановых файлов Reciproc Blue, Soco SC Pro и Mtwo-file было выявлено, что максимальное количество открытых дентинных трубочек с минимальным количеством дентинных опилок на внутренней стенке корневого канала наблюдается при работе с Reciproc Blue. Данные были подтверждены сканированием электронной микроскопии шлифов зубов, что говорит о более качественной очищающей механической обработке корневых каналов. Помимо этого, было показано, что время, затраченное на обработку корневого канала системой Reciproc Blue меньше, чем при работе с Soco SC Pro и Mtwo-file [17].

Также в работе Блашковой С.Л. и соавторов (2019) было проведено лечение 27 пациентов с острой и хронической формами необратимого пульпита. Механическая обработка каналов основной группы пациентов ($n = 15$) проводилась инструментом Reciproc, а в сравнительной группе ($n = 12$) традиционной машинной обработкой. Авторы оценили время, затраченное на препарирование корневых каналов, и сделали вывод, что при работе с Reciproc затрачивается значительно меньше времени при обработке как в однокорневых каналах, так и в многокорневых, чем стандартными машинными инструментами. Помимо этого, во время работы с реципрокным инструментом, случаев сепарации в канале не происходило, в отличие от роторных инструментов [18].

В результате препарирования на стенках корневого канала образуется смазанный слой, характеризующийся содержанием органических и неорганических компонентов [19]. Образующийся физический барьер в смазанном слое препятствует диффузии лекарственных препаратов, нарушает адгезию пломбировочных материалов и, как следствие, снижается герметичность корневой пломбы [20, 21]. Также смазанный слой является питательной средой для микроорганизмов, развитие которых провоцирует возникновение инфекций в корневом канале и ухудшает адаптацию пломбировочных материалов [22]. В системе корневого канала микроорганизмы могут находиться в двух основных формах. В форме биопленки, с преобладанием *S. Mutans*, *E. Faecalis*, *Candida albicans*, которые способны погружаться в дентинные каналы и покрывать их стенки на глубину 300 мкм. Вторая форма представляет

собой свободноживущие микробы, обитающие в жидких средах [23]. Консервативные способы ирригации, с применением только эндодонтического шприца, не эффективно справляются с микробной пленкой и смазанным слоем в корневых каналах, особенно в области апекса [24]. Поэтому качественную медикаментозную обработку может обеспечить сочетанное применение антибактериальных препаратов и ультразвука [25].

Все вышеперечисленное подтверждает необходимость проведения качественной медикаментозной обработки системы корневых каналов. Исходя из этого для ирригации необходимо подобрать раствор, который эффективно воздействует на органические, неорганические компоненты и патогенные микроорганизмы. Наиболее подходящим средством для ирригации системы корневых каналов является представитель хлорсодержащего вещества – 3%-й гипохлорит натрия [26]. Неслучайно гипохлорит натрия считается «золотым стандартом» среди антисептиков, применяемых для дезинфекции в эндодонтии [19, 27]. Это связано с его антимикробным и бактерицидным действием [28, 21]. Гипохлорит натрия обладает и окислительными, и гидролизующими свойствами, что дает бактерицидный и протеолитический эффекты [24]. Связываясь с белками в корневом канале, гипохлорит натрия распадается с образованием атомарного хлора, что приводит к растворению протеинов. Далее идет образование дезинфицирующего средства хлорамина за счет присоединения хлора с аминогруппами. Хлорамин обезжиривает дентин корневого канала. Гипохлорит натрия проявляет выраженные растворяющие свойства в отношении остатков пульпы как в основных, так и в боковых, дополнительных каналах. Препарат частично эффективен в отношении коллагенового матрикса и предентина, а также, хоть и незначительно, но воздействует на органический слой. Помимо этого, гипохлорит натрия оказывает быстрый бактерицидный эффект в отношении вегетирующих форм, споробразующих бактерий, грибов, простейших, вирусов (включая ВИЧ, ротавирус, гепатит А и В, HSV-1) [29]. Наиболее оптимальной концентрацией гипохлорита натрия является 3%-й раствор, так как его использование в большей концентрации оказывает слишком токсичный эффект, а желаемого результата обработки возможно добиться с применением раствора в меньшей концентрации [27, 30]. Для повышения эффективности как растворителя рекомендуется активировать раствор с помощью нагревания ультразвуковыми файлами и лазером [31]. Данное применение позволяет уменьшить pH раствора и использовать его в больших объемах [28], а повышение величины самого потока жидкости за счет работы ультразвуковых наконечников дает улучшенный результат удаления органических и неорганических частиц со стенок корневых каналов [32].

Для улучшения качества медикаментозной обработки рекомендуют сочетать гипохлорит натрия с 17%-й этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) [33]. Поскольку ЭДТА является деминерализующим средством для химического расширения корневых каналов и удаления смазанного слоя на поверхности дентина [33]. Воздействие кислот на перитубулярный дентин даёт полное его растворение, из-за высокой чувствительности, а интертубулярный дентин деминерализуется [28]. Изолированное применение ЭДТА, без гипохлорита натрия, не обеспечивает полного очищения канала. Сочетание данных препаратов дает высокую степень очистки стенок дентина в апикальной трети корневого канала, если оба вещества доводить до апекса и активировать методом пассивной ультразвуковой санации [21, 33].

По результатам анкетирования врачей-стоматологов в исследовании Постникова М.А. и соавт. (2021), гипохлорит натрия в качестве ирриганта применяют в работе 49,1 % врачей государственных медицинских организаций и 62,0 % специалистов частной практики. Также было отмечено достаточно частое применение ЭДТА в эндодонтической практике обеими группами врачей [27].

В исследовании Сорокумовой Д.В. и соавт. (2018) была проведена оценка эффективности применения различных протоколов удаления смазанного слоя. По результатам электронно-микроскопического анализа применение только 3%-го раствора гипохлорита натрия не дало полного удаления смазанного слоя, при этом очистить дентинные каналы получилось только частично. Наилучшие результаты показал протокол с двукратным применением 17%-м раствором ЭДТА до и после применения 3%-го раствора гипохлорита натрия. Наблюдалось максимальное количество открытых дентинных трубочек и полное удаление смазанного слоя [7, 22].

С целью усиления антибактериальной активности ирригантов при лечении пульпитов и периодонтитов необходимо применять сочетание диодного лазера со стандартным протоколом ирригации корневых каналов [31]. Доказано, что разрушение бактериальной стенки происходит за счет высокой бактерицидной силы. Она появляется в связи с тем, что выделяемое тепло испаряет воду, которая присутствует в бактериальной клетке в значительно большем количестве. Далее идет нарушение осмотического градиента, набухание и смерть бактериальной клетки. Микроорганизмы могут находиться в дентинных трубочках на глубине до 700 нм, а из-за малого диаметра трубочек антисептические жидкости не способны проникать в них на глубину более чем на 100 нм, в отличие от проникающей способности лазерного света [34]. Лазеры способны активировать ирригационные растворы, из-за чего улучшаются проникающие

свойства ирриганта и антимикробная обработка сложной системы корневых каналов, поэтому сочетание лазера и гипохлорита натрия дает наиболее эффективный результат [35, 36]. Для уменьшения количества *E. Faecalis* и другой бактериальной микрофлоры в корневых каналах было проведено микробиологическое исследование комбинированной терапии. Оно представляло собой ирригацию корневого канала гипохлоритом натрия и излучение диодным лазером с длиной волны 940 нм и высокой выходной мощностью в 1,95 Вт. Результаты данного исследования показали удовлетворительный бактерицидный эффект и отсутствие термического воздействия на ткани зуба [37].

Также при исследовании методом сканирующей электронной микроскопии дентина корневого канала после применения диодного лазера было доказано, что отсутствуют повреждения на поверхности дентина, при этом отлично устраняется смазанный слой, значительно улучшаются адгезивные свойства для силеров [38]. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что применение диодного лазера позволяет врачу-стоматологу обеспечить более эффективную дезинфекцию системы корневых каналов.

Логичным завершением любого эндодонтического лечения является пломбирование корневого канала. Качественное пломбирование обеспечивает: сокращение риска проникновения микроорганизмов и жидкостей, за счет полной герметизации системы корневых каналов, тем самым предотвращая дальнейшее воспаление или повторное инфицирование периапикальных тканей [39, 40].

В настоящее время существует большое разнообразие применения различных методов и материалов для пломбирования корневых каналов, однако актуальность подбора наиболее эффективного метода obturации основных и латеральных каналов остается неизменной, в связи с тем, что корневой канал имеет множественные микроответвления и всего 10 % каналов их не имеют [41].

Гуттаперча применяется в стоматологии уже более 100 лет и зарекомендовала себя как наиболее широко используемый биоэнергетный материал для пломбирования корневых каналов [42]. Гуттаперча индифферентна к тканям, рентгеноконтрастна, не вызывает аллергических и раздражительных реакций, не разрушается и не рассасывается в корневом канале [39]. Метод трехмерной, вертикальной конденсации, применяемый нами, основан на внесении в канал гуттаперчевого мастер-штифта и его последующего уплотнения горячим плагером в апикальной трети канала, а оставшееся пространство корневого канала obtурируется с помощью термопластифицированной инъекционной гуттаперчи. Данный способ обеспечивает равномерное распределение материала с заполнением основных и дополнительных корневых каналов [43].

По данным исследования Блашковой С.Л. и соавт. (2019), было выделено преимущество метода вертикальной конденсации с использованием системы *BeeFill 2 in 1*. Была видна плотная гомогенная obtурация во всем корневом канале, затрагивающая латеральные каналы и физиологическую верхушку. Также была проведена оценка результатов постпломбировочного болевого синдрома по вербальной описательной шкале боли. Из 5 максимальных баллов выраженность постпломбировочного болевого синдрома составила $(0,45 \pm 0,21)$ балла. Через 6 месяцев был проведен (контроль качества) лечения. По результатам лучевой диагностики сохранялась гомогенная obtурация материалом на всем протяжении корневого канала до физиологической верхушки, включая латеральные каналы, и отсутствием изменений в периапикальных тканях [18].

В следующем исследовании показано влияние методов obtурации на распространение трещин в корне дентина. Степень образования микротрещин может зависеть от количества используемых файлов, конусности, шага, конструкции поперечного сечения, гибкости и других металлургических характеристик инструментов. В результате исследования было показано, при применении метода вертикальной конденсации не наблюдалось перелома корня и дефектов дентина [44].

Наличие увеличительной оптики является неотъемлемой частью современного оснащения рабочего места врача-стоматолога. Дентальная оптика позволяет врачу осуществлять более надежную и эффективную работу, кроме того, предотвращает развитие в будущем профессиональных заболеваний [45]. В эндодонтическом лечении оптику используют для нахождения устьев всех корневых каналов, проведения эффективной механической обработки корневого канала с сохранением конусности на всем его протяжении, а при повторном приеме для обнаружения остатков пломбировочного материала и обломков инструментов [46]. С помощью операционного дентального микроскопа возможно достичь увеличения в 25 и более крат. В эндодонтии это объясняется наличием хорошей визуализации рабочего поля и способности ОДМ оценить наличие и протяженность трещин, линий переломов в каналах, микроподтеканий краев коронки или пломбировочного материала [47].

По результатам исследовательской работы Жуковой Е.С. и Чуйковой Я.А. (2021) оценки качества obtурации корневых каналов с использованием дентального микроскопа стало очевидно, что в процессе работы с дентальным микроскопом обзор хирургического поля значительно шире, детально видны устья корневых каналов на каждом этапе препарирования и пломбирования. Помимо этого было отмечено преимущество возможности делать качественные и детальные фото на каждом этапе лечения. По итогам

эксперимента удалось доказать, что качество obturации корневых каналов с использованием денального микроскопа выше, чем без его использования. Успех эндодонтического лечения при помощи микроскопа составил 88,3 % [48].

К сожалению, по данным анкетирования в работе М.А. Постникова и соавт. (2021), оказалось, что большинство анкетированных врачей-стоматологов не используют в практике стоматологические микроскопы и бинокляры, а именно 87,5 % врачей государственных медицинских учреждений и 53,8 % специалистов частной практики. Биноклярные лупы применяются врачами чаще, чем денальные микроскопы. С микроскопом чаще работают врачи частной практики (14,0 %) [27].

Средства и методы эндодонтического лечения зубов совершенствуются, тем не менее клиническая практика показывает, что результаты лечения не всегда бывают успешными, что приводит к необходимости повторных эндодонтических вмешательств и являются мощным мотивационным пусковым механизмом для дальнейшей разработки эффективных методов эндодонтического лечения [1, 23, 49].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Латышева С.В., Будевская Т.В. Проблемные вопросы в эндодонтии. Современный взгляд. *Современная стоматология*. 2015;2(61). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemnyye-voprosy-v-endodontii-sovremennyy-vzglyad> (дата обращения: 16.09.2022).
2. Юдина Н.А., Пиванкова Н.Н. Диагностическое значение конусно-лучевой компьютерной томографии в эндодонтии. *Современная стоматология*. 2021;3(84). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-konusno-luchevoy-kompyuternoy-tomografii-v-endodontii> (дата обращения: 29.01.2024).
3. Брянская М.Н., Иванова Е.Н. Сравнительная характеристика концепций препарирования кариозных полостей в оперативной стоматологии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2007;3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-harakteristika-kontseptsiy-preparirovaniya-karioznyh-polostey-v-operativnoy-stomatologii> (дата обращения: 16.09.2022).
4. Тоока М.А. Новый способ создания прямолинейного эндодонтического доступа. *Современная стоматология*. 2019;4(77). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/povuy-sposob-sozdaniya-pryamolineynogo-endodonticheskogo-dostupa> (дата обращения: 16.05.2023).
5. Исаков С.В., Исакова Т.И. Оптимальный доступ к системе коренных каналов, гарантийное снижение осложнений после эндодонтического. *Actual Questions and Innovations in Science 2 : Conference Proceedings (in English, Russian, Turkish, Kazakh languages)*, Баликесир, Турция, 09 октября 2019 года. Гл. ред. Абдулла Сойкан. Баликесир, 2019. С. 153–155. EDN ESSEX.
6. Соловьева О.А., Винниченко Ю.А., Винниченко А.В. Малоинвазивный эндодонтический доступ. *Стоматология*. 2015;94(3):56–60. doi: 10.17116/stomat201594356-60.
7. Зюзина Т.В., Илюхин И.А. Трещина корня зуба. *Медицинский совет*. 2011;1-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/treschina-kornya-zuba> (дата обращения: 29.01.2024).
8. Девятникова В.Г., Барановский Е.А., Манак Т.Н. Влияние конусности эндодонтических файлов на эффективность механической обработки корневого канала зуба. *Современная стоматология*. 2020;3(80). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-konusnosti-endodonticheskikh-faylov-na-effektivnost-mehanicheskoy-obrabotki-kornevogo-kanala-zuba> (дата обращения: 29.01.2024).
9. Мамедзаде Р.Э. Современные материалы, техники ирригации и активации в эндодонтическом лечении зубов. *Вестник стоматологии*. 2017;1(98). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-materialy-tehniki-irrigatsii-i-aktivatsii-v-endodonticheskom-lechenii-zubov> (дата обращения: 16.09.2022).
10. Campbell F., Cunliffe J., Darcey J. Current technology in endodontic instrumentation: advances in metallurgy and manufacture. *British Dental Journal*. 2021;231(1):49–57. doi: 10.1038/s41415-021-3170-1.
11. Вашнева В.Ю., Порхун Т.В., Зайцева Ю.А. Сравнение эффективности механической обработки корневых каналов Ni-Ti инструментами. *Приоритетные научные направления в XXI веке : материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, Прага, 30 сентября 2020 года*. Нефтекамск: Научно-издательский центр «Мир науки», 2020. С. 211–224. EDN YJEEB.
12. Манак Т.Н., Девятникова В.Г., Радивилина Е.В. Экспериментальное изучение физико-механических свойств никель-титановых роторных эндодонтических инструментов. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2019;1(33):85–96. EDN QGXGMW
13. Караков К.Г., Оганян А.В., Власова Т.Н. и др. Особенности работы в режиме RECIPROC с использованием современных эндомоторов. *Современные методы диагностики, лечения, и профилактики стоматологических заболеваний: к 25-летию общественной организации «Стоматологическая Ассоциация Ставропольского края»*. Ставрополь, 05–06 апреля 2018 года. Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. С. 222–223. EDN VGVYSE.
14. Караков К.Г., Оганян А.В., Власова Т.Н. и др. Использование современного эндомотора в режиме Reciproc. *Медицинский алфавит*. 2018;1;2(339):45–47. EDN UQTNKG.
15. Невструев К.А. Оценка «усталости» никель-титановых инструментов в процессе работы. *Державинский форум*. 2019;3(12):187–197. EDN IKNJHQ.
16. Гусева О.Ю., Балтаев А.Д., Александров А.И. Сравнительная оценка методов обработки корневых каналов никель-титановыми машинными инструментами Reciproc и Mtwo. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2013;2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/>

sravnitel'naya-otsenka-metodov-obrabotki-kornevyh-kanalov-nikel-titanovymi-mashinnymi-instrumentami-reciproc-i-mtwo (дата обращения: 29.01.2024).

17. Орехова Л.Ю., Вашнева В.Ю., Порхун Т.В., Зайцева Ю.А. Сравнительная эффективность механической обработки корневых каналов современными pi-ti инструментами. *Эндодонтия Today*. 2020;18(2):10–15. doi: 10.36377/1683-2981-2020-18-2-10-15.

18. Блашкова С.Л., Фазылова Ю.В., Крикун Е.Н., Фатихова Р.Р. Современные подходы к эндодонтическому лечению необратимых форм пульпита. *Эндодонтия Today*. 2019;17(1):3–7. doi: 10.33925/1683-2981-2019-17-1-3-7.

19. Елисеева М.В., Чуев В.В., Гофштейн Е.В. и др. Патент № 2731904 С1 Российская Федерация, МПК А61К 6/52. Состав для модификации ирриганта корневых каналов зубов: № 2019144565: заявл. 27.12.2019: опубл. 09.09.2020. EDN W1H000.

20. Глинкин В.В., Клемин В.А., Глинкина В.В. Глава 12. Особенности обработки корневых каналов при лечении хронических форм апикального периодонтита в стадии обострения. *Инновационное развитие: потенциал науки и современного образования : монография*. Под общей редакцией Г.Ю. Гуляева. Пенза: Наука и Просвещение, 2019. С. 125–138. EDN OACKRD.

21. Арутюнян Л.В., Авакян Н.Э., Бабаджанян Г.С., Ераносян С.Г. Ирригация, очистка и стерилизация системы корневых каналов. *Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии*. 2018;15(1-2):26–33. EDN IPBCTP.

22. Сорокоумова Д.В., Лаптева К.А., Шабалина Д.С. и др. Оценка эффективности применения различных протоколов удаления смазанного слоя на этапе финишной ирригации корневого канала. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2018;15(5):677–683. doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-677-683.

23. Дугаров У.И., Шпагина М.Х., Хочиева Ж.Х. и др. Клиническая микробиология эндодонтии. *International journal of Professional Science*. 2021;11:49–54. doi: 10.54092/25421085_2021_11_49.

24. Горкунова А.Р., Адамчик А.А., Апажихова М.С., Пшунова А.А. Сравнительная оценка эффективности ирригации при эндодонтическом лечении. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(1):45–49. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-irrigatsii-pri-endodonticheskom-lechenii> (дата обращения: 16.05.2023).

25. Зайнутдинов А.М. Применение ультразвуковой кавитации при хирургических инфекциях. *Казанский медицинский журнал*. 2009;90(3):414–420. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-ultrazvukovoy-kavitatsii-pri-hirurgicheskikh-infektsiyah> (дата обращения: 16.05.2023).

26. Бердиева Р.Р. Сравнительный анализ результатов ирригации корневых каналов зубов растворами гипохлорит натрия 3%, ЭДТА 17% и сочетание растворов гипохлорит натрия 3%, ЭДТА 17% и хлоргексидин 2% в эндолечении зубов. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2018;5:56–58. EDN YAJMEX.

27. Постников М.А., Корчагина М.С., Ткач Т.М. и др. Анализ средств и методов эндодонтического лечения в стоматологических организациях по данным анкетирования врачей-стоматологов Самарской области. *Клиническая стоматология*. 2021;24(2):122–129. doi: 10.37988/1811-153X_2021_2_122.

28. Мазур И.П., Новошицкий В.Е., Хлебас С.В. Медикаментозные средства, применяемые для обработки корневых каналов при проведении эндодонтического лечения. *Стоматология. Эстетика. Инновации*. 2018;2(4):424–432. EDN YPUHXX.

29. Савостикова О.С., Манак Т.Н. Сравнительная оценка эффективности эндодонтической ирригации средствами на основе растворов гипохлорита натрия. *Современная стоматология*. 2021;2:77–79. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-endodonticheskoy-irrigatsii-sredstvami-na-osnove-rastvorov-gipohlorita-natriya> (дата обращения: 16.05.2023).

30. Хабазде З.С., Куликова А.А., Генералова Ю.А. и др. Патент № 2776587 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, А61К 31/155, А61Р 1/02. Способ лечения хронического апикального периодонтита с применением антисептической композиции: № 2021131838: заявл. 29.10.2021: опубл. 22.07.2022. EDN AUFJDE.

31. Todea D.C.M., Luca R.E., Bălăbuc C.A. et al. Scanning electron microscopy evaluation of the root canal morphology after Er:YAG laser irradiation. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018;59(1):269–275.

32. Сорокоумова Д.В., Григорьев С.С., Лаптева К.А. и др. Сравнительная оценка эффективности ультразвуковых и звуковых методов активации ирригационного раствора в корневых каналах с простой и сложной анатомией (экспериментальное исследование). *Проблемы стоматологии*. 2019;15(1):57–62. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-1-57-62.

33. Савостикова О.С., Манак Т.Н., Худoley А.Л., Александронец А.С. Экспериментальное определение смачивания дентина корня зуба растворами для эндодонтической ирригации. *Современная стоматология*. 2018;1(70):80–84. EDN YUTBRU.

34. Sarda R.A., Shetty R.M., Tamrakar A., Shetty S.Y. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy, diode laser, and sodium hypochlorite and their combinations on endodontic pathogens. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2019;28:265–272. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.09.009.

35. Фурцев Т.В., Казановская А.А., Прудникова С.В. Сравнительные результаты антибактериальной обработки корневых каналов по стандартному протоколу с применением гипохлорита натрия (NaOCl) и лазера ER, CR: YSGG длинной волны 2780 нм. *Российский стоматологический журнал*. 2018;22(4):184–187.

36. Тришин М.В. Применение лазера в эндодонтии. *Державинский форум*. 2020;4(15):208–214.

37. Tilakchand M., Singh N.N., Yeli M.M., Naik B.D. Evaluation of the antibacterial efficacy of ezlase diode laser on the infected root canal system: an in vivo study. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2018;21(3):306–310. doi: 10.4103/JCD.JCD_14_18.

38. Camargo S.E., Valera M.C., Camargo C.H. et al. Effects of Nd:YAG laser irradiation on root canal dentin wall: a scanning electron microscopic study. *Photomedicine and laser surgery*. 2005;23(4):399–404. doi: 10.1089/pho.2005.23.399. PMID: 16144484.

39. Кулумбегова И.Р., Кулумбегов Г.Р., Моргоева З.З. Оценка эффективности пломбирования корневых каналов разогретой и холодной гуттаперчей. *Авиценна*. 2019;42:8–9. EDN ZZPGOL.

40. Томилин Д.В., Гонтарев С.Н., Пунько Д.С. и др. Обтурация корневых каналов методом вертикальной компакции с применением системы Guttaest и Guttafill. *Стоматология славянских государств: Сборник трудов XIV Международной научно-практической конференции*. Белгород, 08–12 ноября 2021 года. Белгород: Издательский дом «Белгород», 2021. С. 276–279. EDN BFKWWY.

41. Курманалина М.А., Ерентаева К.Ж., Калдыгулова А.Е. и др. Роль микроорганизмов в развитии эндодонтической патологии. *Медицинский журнал Астана*. 2021; 1(107):53–60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikroorganizmov-v-razviti-endo-donticheskoy-patologii> (дата обращения: 16.05.2023).

42. Николаева Е.А., Гинали Н.В., Николаев А.И. и др. Лабораторное исследование качества заполнения корневых каналов зубов при применении различных методик obturatsii (дата обращения: 16.05.2023).

43. Разумова С.Н., Браго А.С., Баракат Хайдар и др. Оценка результатов эндодонтического лечения зубов. *Эндодонтия Today*. 2020;18(1):27–30. doi: 10.36377/1683-2981-2020-18-1-27-30.

44. Chellapilla P.K., Boddeda M.R., Jyothi M. et al. Influence of obturating techniques on root dentin crack propagation: A micro-computed tomography assessment. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2021;24(1):72–76. doi: 10.4103/JCD.JCD_591_20.

45. Осадчая А.Е., Гимиш И.В., Пулбере И.А. Оптика в стоматологии. *Заметки ученого*. 2021;13:125–129. EDN KXLZID.

46. Андреева Е.А., Соловьева А.Л., Оксенюк Е.В. Влияние средств оптической системы и освещенности рабочего поля на здоровье врача-стоматолога. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2021;24(2):18–22. EDN RYQGNP.

47. Абакаров М.М., Хизриев Х.А., Исагаджиев А.М., Ходакова Ю.А. Эффективность использования операционного микроскопа в эндодонтической практике стоматолога. *Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации: Сборник статей XXVI Международной научно-практической конференции*. Пенза, 25 августа 2022 года. Пенза: Наука и Просвещение, 2022. С. 142–146. EDN DPLGMK.

48. Жукова Е.С., Чуйкова Я.А. Оценка качества obturatsii корневых каналов с использованием денального микроскопа. *Scientist (Russia)*. 2021;2(16):23. EDN XGLLRP.

49. Ветрова Э.В., Никогосян С.М., Сарычев А.С. и др. Приоритетные аспекты, необходимые при эндодонтических вмешательствах в современной стоматологии. *Тенденции развития науки и образования*. 2019;48-6:8–11. doi: 10.18411/lj-03-2019-115.

REFERENCES

1. Latysheva S.V., Budevskaya T.V. Problematic issues in endodontics. Modern view. *Sovremennaya stomatologiya*. 2015;2(61). (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemnye-voprosy-v-endodontii-sovremennyy-vzglyad> (accessed: 16.09.2022).

2. Yudina N.A., Pivankova N.N. The diagnostic value of cone-beam computed tomography in endodontics. *Sovremennaya stomatologiya*. 2021;3(84). (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-konusno-luchevoy-kompyuternoy-tomografii-v-endodontii> (accessed: 29.01.2024).

3. Bryanskaya M. N., Ivanova E. N. Comparative characteristics of the concepts of preparation of carious cavities in operative dentistry. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2007;3. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-harakteristika-kontseptsiy-preparirovaniya-karioznyh-polostey-v-operativnoy-stomatologii> (accessed: 16.09.2022).

4. Tooka M.A. A new way to create a rectilinear endodontic access. *Sovremennaya stomatologiya*. 2019;4(77). (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-sposob-sozdaniya-pryamolinyynogo-endodonticheskogo-dostupa> (accessed: 16.05.2023).

5. Isakov S.V., Isakova T.I. Optimal access to the root canal system, guaranteed reduction of complications after endodontic treatment. *Actual Questions and Innovations in Science 2: Conference Proceedings (in English, Russian, Turkish, Kazakh languages)*. Balikesir, Turkey, October 09, 2019. Editor-in-Chief Abdullah Soykan. Balikesir, 2019:153–155. (In Russ.) EDN ESSEX.

6. Solovyova O.A., Vinnichenko Yu.A., Vinnichenko A.V. Microinvasive endodontic access. *Stomatologiya = Stomatology*. 2015;94(3):56–60. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat201594356-60.

7. Zyuzina T.V., Ilyukhin I.A. Tooth root crack. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2011;1-2. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/treschina-kornya-zuba> (accessed: 29.01.2024).

8. Devyatnikova V.G., Baranovsky E.A., Manak T.N. The influence of the taper of endodontic files on the effectiveness of mechanical treatment of the root canal of the tooth. *Sovremennaya stomatologiya*. 2020;3(80). (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-konusnosti-endodonticheskikh-faylov-na-efektivnost-mehnicheskoy-obrabotki-kornevogo-kanala-zuba> (accessed: 29.01.2024).

9. Mammadzade R.E. Modern materials, irrigation and activation techniques in endodontic dental treatment. *Vestnik stomatologii = Bulletin of Dentistry*. 2017;1(98). (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-materialy-tehniki-irrigatsii-i-aktivatsii-v-endodonticheskom-lechenii-zubov> (accessed: 16.09.2022).

10. Campbell F., Cunliffe J., Darcey J. Current technology in endodontic instrumentation: advances in metallurgy and manufacture. *British Dental Journal*. 2021;231(1):49–57. doi: 10.1038/s41415-021-3170-1.
11. Vashneva V.Yu., Porkhun T.V., Zaitseva Yu.A. Comparison of the effectiveness of mechanical treatment of root canals with Ni-Ti tools. *Prioritetnye nauchnye napravleniya v XXI veke : materialy Mezhdunarodnoi (zaochnoi) nauchno-prakticheskoi konferentsii = Priority scientific directions in the XXI century : materials of the International (correspondence) scientific and practical Conference*. Prague, September 30, 2020. Neftekamsk, Scientific Publishing Center "World of Science" (IP Vostretsov Alexander Ilyich), 2020:211–224. (In Russ.) EDN YJIEEE.
12. Manak T.N., Devyatnikova V.G., Radivilina E.V. Experimental study of the physico-mechanical properties of nickel-titanium rotary endodontic. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e = International reviews: clinical practice and health*. 2019;1(33):85–96. (In Russ.) EDN QGXGMW
13. Karakov K.G., Ohanyan A.V., Vlasova T.N. et al. Features of work in the RECIPROC mode using modern endomotors. *Sovremennye metody diagnostiki, lecheniya, i profilaktiki stomatologicheskikh zabolevanii: k 25-letiyu obshchestvennoi organizatsii "Stomatologicheskaya Assotsiatsiya Stavropol'skogo kraja" = Modern methods of diagnosis, treatment, and prevention of dental diseases: to the 25th anniversary of the public organization "Dental Association of the Stavropol Territory"*. Stavropol, 05-06 April 2018. Stavropol: Stavropol State Medical University Publ., 2018:222–223. (In Russ.) EDN VGVYSE.
14. Karakov K.G., Ohanyan A.V., Vlasova T.N. et al. The use of a modern endomotor in the Reciproc mode. *Meditsinskii alfavit = Medical Alphabet*. 2018;1;2(339):45–47. (In Russ.) EDN UQTNKG.
15. Nevstruev K.A. Assessment of the "fatigue" of nickel-titanium tools in the process of work. *Derzhavinskii forum = Derzhavin Forum*. 2019;3(12):187–197. (In Russ.) EDN IKHJRQ.
16. Guseva O.Yu., Baltaev A.D., Alexandrov A.I. Comparative evaluation of root canal treatment methods with nickel-titanium machine tools Reciproc and Mtwo. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsii = Bulletin of medical internet conferences*. 2013;2. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-metodov-obrabotki-kornevyh-kanalov-nikel-titanovymi-mashinnymi-instrumentami-reciproc-i-mtwo> (accessed: 29.01.2024).
17. Orekhova L.Yu., Vashneva V.Yu., Porkhun T.V., Zaitseva Yu.A. Comparative efficiency of mechanical treatment of root canals with modern ni-ti tools. *Endodontics Today*. 2020;18(2):10–15. (In Russ.) doi: 10.36377/1683-2981-2020-18-2-10-15.
18. Blashkova S.L., Fazylova Yu.V., Krikun E.N., Fatikhova R.R. Modern approaches to endodontic treatment of irreversible forms of pulpitis. *Endodontics Today*. 2019;17(1):3–7. (In Russ.) doi: 10.33925/1683-2981-2019-17-1-3-7.
19. Eliseeva M.V., Chuev V.V., Gofstein E.V. et al. Patent No. 2731904 C1 Russian Federation, IPC A61K 6/52. Composition for modification of dental root canal irrigant: No. 2019144565: application 27.12.2019: publ. 09.09.2020. (In Russ.) EDN WIHOOO.
20. Glinkin V.V., Klemin V.A., Glinkina V.V. Chapter 12. Features of root canal treatment in the treatment of chronic forms of apical periodontitis in the acute stage. *Innovatsionnoe razvitie: potentsial nauki i sovremennogo obrazovaniya: monografiya = Innovative development: the potential of science and modern education: Monograph*. Under the general editorship of G.Y. Gulyaev. Penza: Science and Education, 2019:125–138. (In Russ.) EDN OACKRD.
21. Harutyunyan L.V., Avakian N.E., Babajanyan G.S., Yerosyan S.G. Irrigation, purification and sterilization of the root canal system. *Vestnik stomatologii i chelyustno-litsevoi khirurgii = Bulletin of Dentistry and Maxillofacial Surgery*. 2018;15(1-2):26–33. (In Russ.) EDN IPBCTP.
22. Sorokoumova D.V., Lapteva K.A., Shabalina D.S. et al. Evaluation of the effectiveness of the use of various protocols for removing the lubricated layer at the stage of final irrigation of the root canal. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki = Bulletin of the Ural medical Academic science*. 2018;15(5):677–683. (In Russ.) doi: 10.22138/2500-0918-2018-15-5-677-683.
23. Dugarov U.I., Shpagina M.Kh., Khochieva Zh.Kh. et al. Clinical microbiology of endodontics. *International journal of Professional Science*. 2021;11:49–54. (In Russ.) doi: 10.54092/25421085_2021_11_49.
24. Gorkunova A.R., Adamchik A.A., Apazhikhova M.S., Pshunova A.A. Comparative assessment of irrigation efficiency in endodontic treatment. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and education in the XXI century*. 2018;20(1):45–49. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-irrigatsii-pri-endodonticheskom-lechenii> (accessed: 16.05.2023).
25. Zainutdinov A.M. The use of ultrasonic cavitation in surgical infections. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan medical journal*. 2009;90(3):414–420. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-ultrazvukovoy-kavitatsii-pri-hirurgicheskikh-infektsiyah> (accessed: 16.05.2023).
26. Berdieva R.R. Comparative analysis of the results of irrigation of the root canals of teeth with solutions of sodium hypochlorite 3%, edta 17% and a combination of solutions of sodium hypochlorite 3%, edta 17% and chlorhexidine 2% in endotreatment. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii Kyrgyzstana = Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan*. 2018;5:56–58. (In Russ.) EDN YAJMEX.
27. Postnikov M.A., Korchagina M.S., Tkach T.M. et al. Analysis of means and methods of endodontic treatment in dental organizations according to the survey of dentists of the Samara region. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical dentistry*. 2021;24(2):122–129. (In Russ.) doi: 10.37988/1811-153X_2021_2_122..
28. Mazur I.P., Novoshitsky V.E., Khlebas S.V. Medicinal products used for the treatment of root canals during endodontic treatment. *Stomatologiya. Estetika. Innovatsii = Stomatology. Aesthetics. Innovation*. 2018;2(4):424–432. (In Russ.) EDN YPUHXN.

29. Savostikova O.S., Manak T.N. Comparative evaluation of the efficiency of endodontic irrigation with means based on sodium hypochlorite solutions/ *Sovremennaya stomatologiya*. 2021;2:77–79. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-endodonticheskoy-irrigatsii-sredstvami-na-osnove-rastvorov-gipohlorita-natriya> (accessed: 16.05.2023).
30. Khabadze Z.S., Kulikova A.A., Generalova Yu.A. et al. Patent No. 2776587 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/50, A61K 31/155, A61P 1/02. A method for the treatment of chronic apical periodontitis using an antiseptic composition: No. 2021131838: application 29.10.2021: publ. 22.07.2022. (In Russ.) EDN AUFJDE.
31. Todea D.C.M., Luca R.E., Bălăbuc C.A. et al. Scanning electron microscopy evaluation of the root canal morphology after Er:YAG laser irradiation. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018;59(1):269–275.
32. Sorokoumova D.I., Griroriev S.I., Lapteva K. et al. Comparative assessment of efficiency ultrasonic and sound methods of activation irrigational solution in root channels with simple and difficult anatomy (pilot study). Actual problems in dentistry. *Problemy stomatologii = Problems of dentistry*. 2019;15(1):57–62. (In Russ.) doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-1-57-62.
33. Savostikova O.S., Manak T.N., Khudoley A.L., Alexandronets A.S. Experimental determination of wetting of the dentin of the tooth root with solutions for endodontic irrigation. *Sovremennaya stomatologiya*. 2018;1(70):80–84. (In Russ.) EDN YUTBRU.
34. Sarda R.A., Shetty R.M., Tamrakar A., Shetty S.Y. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy, diode laser, and sodium hypochlorite and their combinations on endodontic pathogens. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2019;28:265–272. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.09.009.
35. Furtsev T.V., Kazanovskaya A.A., Prudnikova S.V. Comparative results of antibacterial treatment of root canals according to a standard protocol using sodium hypochlorite (NAOCL) and an ER, CR: YSGG laser with a wavelength of 2780 nm. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal*. 2018;22(4):184–187. (In Russ.).
36. Trishin M.V. Application of laser in endodontics. *Derzhavinskii forum = Derzhavin Forum*. 2020;4(15):208–214. (In Russ.).
37. Tilakchand M., Singh N.N., Yeli M.M., Naik B.D. Evaluation of the antibacterial efficacy of ezlase diode laser on the infected root canal system: an in vivo study. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2018;21(3):306–310. doi: 10.4103/JCD.JCD_14_18.
38. Camargo S.E., Valera M.C., Camargo C.H. et al. Effects of Nd:YAG laser irradiation on root canal dentin wall: a scanning electron microscopic study. *Photomedicine and laser surgery*. 2005;23(4):399–404. doi: 10.1089/pho.2005.23.399. PMID: 16144484.
39. Kulumbegova I.R., Kulumbegov G.R., Morgoeva Z.Z. Evaluation of the effectiveness of filling root canals with heated and cold gutta-percha. *Avitsenna = Avicenna*. 2019;42:8–9. (In Russ.) EDN ZZPGOL.
40. Tomilin D.V., Gontarev S.N., Punko D.S. et al. Obturation of root canals by vertical compaction using the Guttaest and Guttafill systems. *Stomatologiya slavyanskikh gosudarstv: Sbornik trudov KhIV Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii = Dentistry of Slavic states: Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference*. Belgorod, November 08–12, 2021. Belgorod, Publishing House "Belgorod", 2021:276–279. (In Russ.) EDN BFKWWY.
41. Kurmanalina M., Ereantaeva K., Kaldyulova A. et al. Microorganisms in endodontic pathology. *Meditinskii zhurnal Astana = Astana Medical Journal*. 2021;1(107):53–60. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikroorganizmov-v-razviti-i-endodonticheskoy-patologii> (accessed: 16.05.2023).
42. Nikolaeva E.A., Ginali N.V., Nikolaev A.I. et al. Laboratory examination of the quality of root canals obturation when using different obturation techniques. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2016;15(3):86–92. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornoe-issledovanie-kachestva-zapolneniya-kornevyh-kanalov-zubov-pri-primenenii-razlichnyh-metodik-obtursatsii> (accessed: 16.05.2023).
43. Razumova S.N., Brago A.S., Barakat Haidar et al. Evaluation of the results of endodontic dental treatment. *Endodontics Today*. 2020;18(1):27–30. (In Russ.) doi: 10.36377/1683-2981-2020-18-1-27-30.
44. Chellapilla P.K., Boddada M.R., Jyothi M. et al. Influence of obturating techniques on root dentin crack propagation: A micro-computed tomography assessment. *Journal of conservative dentistry: JCD*. 2021;24(1):72–76. doi: 10.4103/JCD.JCD_591_20.
45. Osadchaya A.E., Gimish I.V., Pulbere I.A. Optics in dentistry. *Zametki uchenogo = Notes of a scientist*. 2021;13:125–129. (In Russ.) EDN KXLZID.
46. Andreeva E.A., Solovyova A. L., Oxenyuk E. V. The influence of optical system means and illumination of the working field on the health of a dentist. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny = Applied information aspects of medicine*. 2021;24(2):18–22. (In Russ.) EDN RYQGNP.
47. Abakarov M.M., Khizriev H.A., Isagadzhiev A.M., Khodakova Yu.A. The effectiveness of using an operating microscope in the endodontic practice of a dentist. *Sovremennaya nauka: aktual'nye voprosy, dostizheniya i innovatsii: Sbornik statei XXVI Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii = Modern science: current issues, achievements and innovations: Collection of articles of the XXVI International Scientific and Practical Conference*. Penza, August 25, 2022. Penza, Science and Enlightenment Publ., 2022:142–146. (In Russ.) EDN DPLGMK.
48. Zhukova E.S., Chuikova Ya.A. Quality assessment of root canal obturation using a dental microscope. *Scientist (Russia)*. 2021;2(16):23. (In Russ.) EDN XGLLRf.
49. Vetrova E.V., Nikoghosyan S.M., Sarychev A.S., Morozov A.N., Urusova G.G. Priority aspects necessary for endodontic interventions in modern dentistry. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2019;48-6:8–11. (In Russ.) doi: 10.18411/lj-03-2019-115.

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

Информация об авторах

Милана Сергеевна Корчагина – ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; ✉ milana163@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1876-0820>

Михаил Александрович Постников – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; postnikovortho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Галина Константиновна Бурда – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8943-4547>

Оксана Евгеньевна Симановская – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; o.e.simanovskaya@samsmu.com, <https://orcid.org/0000-0002-7741-272X>

Елена Николаевна Рожкова – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; rojko_va_en@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7008-5981>

Анастасия Сергеевна Ратникова – студентка 4-го курса института стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; nastyarat02@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5300-1347>

Статья поступила в редакцию 10.12.2023; одобрена после рецензирования 30.04.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Milana S. Korchagina – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; ✉ milana163@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1876-0820>

Mikhail A. Postnikov – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; postnikovortho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Galina K. Burda – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8943-4547>

Oksana E. Simanovskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; o.e.simanovskaya@samsmu.com, <https://orcid.org/0000-0002-7741-272X>

Elena N. Rozhkova – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; rojko_va_en@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7008-5981>

Anastasia S. Ratnikova – 4th year student of the Institute of Dentistry, Samara State Medical University, Samara, Russia; nastyarat02@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5300-1347>

The article was submitted 10.12.2023; approved after reviewing 30.04.2024; accepted for publication 08.08.2024

Клиническое изучение эффективности применения гелей на основе метронидазола при лечении воспалительных заболеваний пародонта без нарушения зубодесневого прикрепления (обзор литературы)

В.А. Попов ✉, Д.А. Попова, М.С. Малыгина, И.А. Крылов,
Л.Н. Горбатова, А.М. Гржибовский, М.А. Горбатова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Аннотация. В настоящее время воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) имеют высокую распространенность в мире среди людей разных возрастов. Для лечения ВЗП, в качестве препарата выбора, широко применяются дентальные формы метронидазола. Эффективность применения препаратов регулярно изучается учеными-стоматологами как в России, так и во всем мире. Данный обзор литературы направлен на анализ современных доступных источников литературы, посвященных исследованиям изучающих роль метронидазола в лечении воспалительных заболеваний полости рта.

Ключевые слова: гингивит, метронидазол, хлоргексидин, лекарственная терапия, нехирургическое лечение гингивита

Clinical study of the effectiveness of the use of metronidazole-based gels in the occurrence of inflammatory periodontal diseases without violations of periodontal attachment (literature review)

V.A. Popov ✉, D.A. Popova, M.S. Malygina, I.A. Krylov,
L.N. Gorbatova, A.M. Grzybovsky, M.A. Gorbatova

Nothern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Abstract. At this moment inflammatory diseases of the oral cavity are widespread in the world among people of different ages. Metronidazole is widely used as an effective drug for their treatment. This review is aimed at analyzing modern literature sources that tell about the role of metronidazole in the treatment of inflammatory disorder of oral cavity.

Keywords: gingivitis, metronidazole, chlorhexidine, drug therapy, non-surgical treatment of gingivitis

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время распространенность ВЗП во всем мире достаточно высока и, по данным экспертов-стоматологов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у пациентов в возрасте от 35 до 50 лет достигает 98 % [1, 2, 3, 4].

Прогрессирование заболеваний пародонта, в случае отсутствия своевременной диагностики и лечения, приводит к ряду неблагоприятных последствий. К ним можно отнести местные реакции: ранняя потеря зубов фронтальной и боковой групп, невосполнимая выраженная деструкция альвеолярной костной ткани, акта жевания и трудности в речеобразовании. Общие нежелательные последствия включают: снижение социализации пациентов, развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы и общее снижение качества жизни пациентов [5, 6, 7]. Своевременное выявление и лечение заболеваний пародонта имеет первостепенное

значение для снижения указанных выше неблагоприятных последствий. В настоящее время лечение ВЗП направлено на выявление этиологических, патогенетических факторов и имеет симптоматический подход. Основным методом лечения заболеваний пародонта является удаление над- и поддесневых минерализованных и неминерализованных зубных отложений доступными способами с последующей коррекцией характера питания и ежедневной гигиены полости рта [8, 9]. Кроме того, при лечении заболеваний пародонта применяют как местную терапию, так и общее медикаментозное лечение. Наиболее частым препаратом для местной медикаментозной терапии ВЗП является метронидазол. Применение дентальных гелей на его основе имеет ряд положительных и отрицательных характеристик. Успешность лечения зависит от срока выявления патологии. Исследования, посвященные возможностям местной терапии ВЗП препаратами

метронидазола, регулярно проводятся как в России, так и во всем мире, что обосновывает необходимость постоянного структурирования информации и знаний по проблеме лечения ВЗП дентальными препаратами на основе метронидазола [10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Поиск, отбор, анализ доступной информации по применению для лечения воспалительных заболеваний пародонта без нарушения зубодесневого прикрепления (гингивит) топических (дентальных) лекарственных препаратов, содержащих метронидазол.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск и отбор доступной литературы производилось в период с мая по август 2022 г. как на русском, так и на английском языках в открытых библиографических базах данных научных источников и публикаций. Поиск был проведен в международных и отечественных базах научных медицинских данных Medline (www.pubmed.gov) и Национальной электронной библиотеке (www.elibrary.ru). Кроме вышеупомянутых источников, были идентифицированы публикации в открытом интернет-ресурсе «КиберЛенинка» (www.cyberleninka.ru). Во время поиска доступных научных работ были обнаружены диссертационные работы, которые также были включены в качественный анализ.

Поисковым запросом в базах данных были выбраны: metronidazole, treatmentofgingivitis для англоязычных публикаций. Поисковые слова были объединены с помощью логических операторов AND и OR. Отдельным критерием отбора в системе MEDLINE был выбран тип публикации: Clinical Trial и Randomized Controlled Trial. Для русскоязычных источников были использованы ключевые слова «метронидазол», «лечение гингивита». В обзор были включены исследования, в которых оценивалась клиническая эффективность применения дентальных гелей, паст на основе метронидазола при лечении гингивита. Критериями отбора публикаций были определены:

- глубина времени изучения доступных публикаций была определена не старше 1990 года;
- язык публикации – английский или русский;
- исследуемое вмешательство – лечение гингивита дентальными формами препаратов, активное действующее вещество – метронидазол;
- исследуемая группа – пациенты старше 18 лет с установленным диагнозом гингивит.

В ходе анализа доступных публикаций оценивалась клиническая эффективность рассматриваемых исследований по следующим критериям:

- улучшение клинических показателей состояния пародонта;
- изменение индексных показателей интенсивности ВЗП;

- изменение микробиологического состава десневой жидкости;

- полное излечение в результате проводимого лечения;

- частота диспансерного наблюдения пациентов с признаками гингивита.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущую роль в развитии воспаления десны играет патогенное действие микроорганизмов полости рта и продуктов их жизнедеятельности. К пародонтогенным бактериям принято относить грамотрицательные бактерии (бактероиды, фузобактерии, спирохеты, актиномицеты, анаэробные кокки) [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Факторами риска воспалительных заболеваний пародонта являются: травмированные тканей пародонта несостоятельными реставрациями; ортопедическим или ортодонтическими конструкциями; системами, изолирующими зубы во время лечения или различными химическими агентами (мышьяковистая паста, формальдегид), функциональные нарушения зубочелюстной системы и др. [19, 20, 21].

Пародонтологический диагноз выставляется после сбора анамнеза и жалоб, выявления факторов риска и клинических признаков при осмотре полости рта. Для определения тяжести и характера течения гингивита в России принято определять тяжесть гингивита с использованием пародонтальных индексов с применением растворов на основе йода. Важным клиническим критерием ВЗП является отсутствие потери зубодесневого прикрепления [21, 22, 23].

На первом этапе, независимо от наличия факторов риска, необходимо проводить качественное удаление зубных отложений, обучение гигиене полости рта и коррекцию диеты пациента. Зубные отложения – благоприятная для пародонтогенных микроорганизмов питательная среда – поэтому этап удаления зубных отложений и этап эрадикации пародонтогенов необходим для достижения прогнозируемого, удовлетворительного результата лечения ВЗП. Для уменьшения обсемененности пародонтогенными назначается местная и общая медикаментозная терапия. Клинико-практический интерес представляют медикаментозные и лекарственные средства, действие которых направлено на элиминацию микроорганизмов и уменьшение клинических проявлений пародонтопатий. Препаратом выбора в данном случае является метронидазол с широким спектром антибактериального действия [21, 24, 25, 26, 27].

Метронидазол – химический препарат из группы имидазола, который обладает антибактериальным и антипротозойным действием. Также он хорошо проникает во многие биологические жидкости и ткани организма. Метронидазол активен в отношении

множества пародонтопатогенных анаэробных микроорганизмов, в особенности *Porphyromonas gingivalis* / или *Prevotellaintermedia*, поэтому способен обеспечить клинический эффект при лечении воспалительных заболеваний, которые вызывают именно эти патогены. Главный механизм действия метронидазола заключается в нарушении синтеза ДНК чувствительных к нему микроорганизмов [18, 24, 28, 29].

А.Е. Джолдыбаевой и соавт. были предложены состав и технология производства стоматологического геля с активным фармацевтическим ингредиентом (АФИ) – метронидозолом. Полученные результаты, в ходе работы, показали, что метронидазол оказывает выраженное изменение чувствительности микрофлоры, резистентной к антибиотикам. Метронидазол в сочетании с дополнительными средствами, пролонгирующими его действие и улучшающие его адгезию на слизистой оболочке полости рта (натрий-карбоксиметилцеллюлоза и глицерин в концентрации 3–15 %), показывают выраженное антимикробное действие на такие микроорганизмы как: *trichomonas vaginalis*, *entamoeba histolica*, *ardelle vaginalis*, *giardia intestinalis*, *lamblia spp*, а также облигатных анаэробов и некоторых грамположительных бактерий [30]. Примеры, по нашему мнению, наиболее интересных работ нашли отражение ниже.

Исследование Cosgrarea R. и соавт. посвящено 12-месячному наблюдению за пациентами с хронической пародонтопатией. В данном наблюдении изучались результаты индексной оценки наличия зубных отложений (CAL), глубины пародонтальных карманов (PD), кровоточивости при зондировании (ВОР) до и после назначенного лечения. Все пациенты (102 человека) были случайным образом распределены на три примерно равные группы: группа пациентов с проведенным снятием зубных отложений (СЗО) и назначенным плацебо, группа с проведенным СЗО и назначенным метронидазолом и амоксилином на 7 дней и третья группа – на 3 дня. Завершили исследование 79 человек. После проведенного анализа авторами было показано, что глубина пародонтальных карманов не изменилась во время проведения исследования, что является вполне логичным заключением, по нашему мнению. Положительная динамика по изменению глубины пародонтальных карманов возможна лишь после регулярного качественного закрытого или открытого кюретажа пародонтальных карманов. В тоже время авторами отмечено снижение уровня кровоточивости при зондировании пародонтальных карманов и статистически значимое снижение количества зубных отложений, тем самым лечение пациентов в 3-й группе было более успешным по сравнению с 1-й группой пациентов, в которой назначался плацебо [31].

В публикации Mahmood H.T. и соавт. (2021) изучена возможность применения геля метронидазол

при условии ежедневного напоминания пациентам через короткие смс-сообщения. Отдельное внимание заслуживает подход авторов к проведению исследования – наблюдение проводилось по принципу двойного слепого исследования (ни врач, ни пациент не знали о назначаемом лечении). Всего в наблюдении приняли участие 66 пациентов. 22 пациентами был назначен гель метронидазола, 22 – гель плацебо с смс-напоминанием, 22 – только плацебо гель. По результатам исследования было доказано, что успешность лечения не зависит от контроля за состоянием пациентов и соблюдением рекомендаций с использованием смс-оповещения, применением геля метронидазол и применением плацебо. Но само по себе применение геля метронидазол для лечения ВЗП показывает хорошие результаты [15].

В статье Прокопик Т.Д. отмечено, что даже среди пациентов молодого возраста (17–25 лет) хронический катаральный гингивит является ведущей формой патологии пародонта. На этапе исследований сравнивалась эффективность лечения данной патологии с применением геля «МетрогилДента» и аппликаций 4%-го аскорбатахитозана с метронидазолом у 60 пациентов. На основании доплерографической флоуметрии по завершении лечения можно сделать вывод, что и гель «МетрогилДента» и аппликации геля на основе 4%-го аскорбатахитозана с метронидазолом оказывают выраженное противовоспалительное действие и значительно восстанавливают тонус сосудов [32, 33, 34].

В статье об исследовании эффективности бальзама «Адепта» при лечении гингивита авторы отмечают важную проблему исследования – повышение эффективности лечения заболеваний пародонта. Бальзам «Адепта» содержит в себе два основных компонента, которые помогают в лечении – метронидазол и хлоргексидин. 14 пациентов прошли 4-дневный курс лечения. После исследования были получены следующие результаты: уменьшение кровоточивости и снижение воспаления пародонта. Для подтверждения результатов использовался индекс Мюллмана и ПМА [35].

В своей статье Козел О.А. рассказывает о появлении нового средства на основе метронидазола для лечения заболеваний пародонта – Метромезол-Дент. Автор отмечает, что метронидазол активен в области большого спектра патогенной микрофлоры, которая встречается при воспалительных заболеваниях пародонта, чем обуславливается его быстрое и эффективное действие. Гель обязательно необходимо использовать только по назначению врача, чтобы избежать дисбактериоза полости рта [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа литературы и доступных клинических исследований применения дентальных гелей для лечения ВЗП (гингивита) на основе

метронидазола по сравнению с другими дентальными гелями можно сделать следующие выводы:

1. Применение гелей на основе метронидазола для лечения ВЗП достаточно эффективно как в качестве основного лечебного средства, так и в комплексе с дополнительными препаратами.

2. Применение метронидазола для лечения ВЗП, несмотря на все положительные свойства, имеет ряд серьезных недостатков. Поиск новых препаратов для лечения ВЗП остается актуальным вопросом в настоящее время.

В настоящее время в стоматологии активно изучаются лекарственные средства, не обладающие нежелательными последствиями, снижающие выраженность воспалительного процесса, а также стимулирующие процессы регенерации тканей. Для решения этой проблемы применяются синтетические препараты и практически не уделяется внимание растительным препаратам. Воспалительные заболевания пародонта в настоящее время остаются достаточно распространенным заболеванием с неблагоприятным прогнозом и негативной тенденцией к прогрессированию заболевания. Данный факт, в основном, можно объяснить низкой обращаемостью пациентов за стоматологической помощью, а также трудностью лечения ВЗП. Авторы всех изучаемых исследований едины во мнении, что ведущую роль в лечении ВЗП занимает тщательная профессиональная гигиена полости рта (ППГР) и контроль индивидуальной гигиены и диеты. Метод лечения ВЗП с применением дентальных гелей на основе метронидазола зарекомендовал себя и давно применяется в стоматологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Давтян Р.А. и др. Современные методы лечения пародонтита (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020;5:8–16. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16715.
2. Блашкова С.Л., Галявич А.С., Василевская Е.М. Распространенность и структура заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к аортокоронарному шунтированию. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(2):170–174. doi: 10.17750/КМЖ2015-170.
3. Булкина Н.В., Магдеева Л.Д. Изучение региональных особенностей стоматологической заболеваемости взрослого населения Саратова на основе эпидемиологического обследования. *Клиническая стоматология*. 2015;2(74):60–63.
4. Васильева Н.А., Булгакова И.А., Солдатова Е.С. Стоматологический статус больных с заболеваниями пародонта. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11(6):31–35.
5. Беленова И.А., Кобзева Г.Б. Влияние воспалительных заболеваний пародонтита на качество жизни индивидуума, возможности реабилитации. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2014;1:56. doi: 10.12737/4794.

6. Тапальский Д.В., Тапальский Ф.Д. Антибактериальные свойства растительных экстрактов и их комбинаций с антибиотиками в отношении экстремально-антибиотикорезистентных микроорганизмов. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;1:78–83.

7. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British medical journal*. 2021;372(71). doi:10.1136/bmj.n71.

8. Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита. *Стоматология*. 2001;1:26–34.

9. Бабаджанян С.Г., Казакова Л.Н. Влияние эндокринной патологии на развитие и течение заболеваний в полости рта. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;9(3):366–369. doi: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-27-32.

10. Заливская А.В., Жилякова Е.Т. Анализ основ стоматологических гелей для лечения гингивита. *Научный результат. Серия: Медицина и фармация*. 2016;2(1):53–58. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-53-58.

11. Грудянов А.И., Овчинникова В.В., Дмитриева Н.А. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии. М.: Мед. информ. агентство, 2004. 80 с.

12. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):42–48.

13. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):15–24.

14. Щербо С.Н., Чониашвили Д.З., Де Д.А. и др. Применение молекулярно-генетических методов диагностики в пародонтологии и имплантологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009;11:48–50.

15. Нагаева М.О., Мирошниченко В.В., Петров И.М. и др. Клиническая оценка эффективности комплексного лечения пациентов с хроническим катаральным гингивитом с применением инъекционного геля гиалуроновой кислоты. *Проблемы стоматологии*. 2019;1:38–43. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-1-38-43.

16. Brennan R.M., Genco R.J., Wilding G.E. et al. Bacterial species in subgingival plaque and oral bone loss in postmenopausal women. *Journal of periodontology*. 2007;78(6):1051–1061. doi: 10.1902/jop.2007.060436.

17. Lafaurie G.I., Contreras A., Barón A. et al. Demographic, clinical, and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia. *Journal of periodontology*. 2007;78(4):629–639. doi: 10.1902/jop.2007.060187.

18. Садовский В.В., Гринин В.М., Самбурская Е.А., Мирошниченко Г.П. Применение «Метрогилдента» в лечении хронических воспалительных заболеваний пародонта. *Мэстро Стоматологии*. 2009;2:1–4.

19. Гожая Л.Д., Мамедова Г., Талалай Т.Ю. и др. Роль травмы металлическими зубными протезами в патогенезе пародонтита. *Пародонтология*. 2012;17(3):12–15.

20. Цепов Л.М., Николаев А.И., Цепова Е.Л., Цепов А.Л. Патология пародонта при системных заболеваниях. *Мастро стоматологии*. 2009;1:64–67.

21. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Шестакова Л.А., Михайлова О.В. Связь заболевания внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта. *Пародонтология*. 2009;3:3–7.

22. Крылов И.А., Горбатова Л.Н., Горбатова М.А. и др. Дентальный гель на основе морских водорослей и экстракта хвои : пат. RU 2733845 С1 Российская Федерация. № 2020116993: заявл. 22.05.2020 :опубл. 07.10.2020. Бюл. № 28.

23. Diomedes M., Leone G., Renna A. The role of chronic infection and inflammation in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular disease. *Drugs Today (Barcelona)*. 2005;41(11):745–753. doi: 10.1358/dot.2005.41.11.917342.

24. Бондаренко О.С., Рисованная О.Н., Бондаренко А.Н. Оценка эффективности терапии хронического катарального гингивита по индексной оценке результатов различных методов лечения. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;7:27–29.

25. Есипова А.А., Вилова Т.В., Чернов И.И. Распространенность заболеваний пародонта у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы в условиях Европейского Севера (г. Архангельск). *Экология человека*. 2007;12:9–12.

26. Хазанова В.В., Балашов А.Н., Загнат В.К., Дмитриева Н.А. Морфология микроорганизмов содержимого зубодесневого кармана в зависимости от тяжести пародонтита. *Стоматология*. 1993;3:16–18.

27. Орехова Л.Ю., Стюф Я.В., Бармашева А.А., Гудкова А.Я. Влияние хронической сердечной недостаточности на микроциркуляторное русло органов полости рта и состояние тканей пародонта. *Мастро стоматологии*. 2009;1:56–59.

28. Дворак В. Использование озона в стоматологии. *Новое в стоматологии*. 2010;5:82–86.

29. Перламутрова В.Ю. Применение препарата «Холисал-гель» в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 120 с.

30. Bartold P.M., Marshall R.I., Georgiou T., Mercado F.V. Заболевания пародонта и здоровье. *Пародонтология*. 2003;3:3–9.

31. Cosgarea R., Neumann C., Juncar R. et al. One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of amoxicillin/metronidazole. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179592.

32. Лямин Е.С., Федорова Ю.С., Кульпин П.В. и др. Сравнение эффективности стоматологических средств растительного и синтетического происхождения при лечении хронического катарального гингивита. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(1):25–30.

33. Нагорнев С.Н., Рябцун О.И., Фролков В.К. и др. Качество жизни пациентов с хроническим генерализованным

пародонтитом при курсовом применении озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;4:13–19.

34. Сохов С.Т., Шаповалова И.А. Применение препарата «Ларипронт» при лечении хронического генерализованного пародонтита. *Стоматология нового тысячелетия : сб. тез. Рос. науч. форума с международ. участием*. М., 2002. С. 45–46.

35. Кумарбаева А.Т., Мангытаева Б.Б., Нурлыбаев А.А. Применение бальзама «Асепта» при лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017;3:178–179.

36. Козел О.А. Гель «Метромезол-дент» – современное средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта. *Современная стоматология*. 2012;2:69–70.

37. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;2:15.

REFERENCES

1. Gontarev S.N., Gontareva I.S., Davtyan R.A. et al. Modern methods of treatment of periodontitis (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie = Journal of new medical technologies, eEdition*. 2020;5:8–16. (In Russ.) doi: 10.24411/2075-4094-2020-16715.

2. Blashkova S.L., Galyavich A.S., Vasilevskaya E.M. et al. Prevalence and structure of periodontal disease in patients with coronary heart disease preparing for coronary artery bypass surgery. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2015;96(2):170–174. (In Russ.) doi: 10.17750/KMJ2015-170.

3. Bulkina N.V., Magdeeva L.D. Study of regional characteristics of stomatological morbidity among Saratov adults based on epidemiological survey. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical dentistry*. 2015;2(74):60–63. (In Russ.).

4. Vasil'eva N.A., Bulgakova A.I., Soldatova E.S. Dental status of patients with periodontal diseases. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2016;11(6):31–35. (In Russ.).

5. Belenova I.A., Kobzeva G.B. Effect of the inflammatory periodontal disease on quality of life of the individual and recovery possibilities. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie = Journal of new medical technologies, eEdition*. 2014;1:56. (In Russ.) doi: 10.12737/4794.

6. Tapalski D.V., Tapalski F.D. Antibacterial effects of herbal extracts and their combinations with antibiotics in relation to extensively antibiotic-resistant microorganisms. *Kurskii nauchno-prakticheskij vestnik "Cheloveki ego zdorov'e" = Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"*. 2018;1:78–83. (In Russ.).

7. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *British medical journal*. 2021;372(71). doi: 10.1136/bmj.n71.

8. Gorbacheva I.A., Kirsanov A.I., Orekhova L.Yu. General somatic aspects of the pathogenesis and treatment of generalized periodontitis. *Stomatologiya = Stomatology*. 2001;1:26–34. (In Russ.)
9. Babajanyan S.G., Kazakova L.N. Effect of endocrine pathology on the development and the course of oral diseases (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;9(3):366–369. (In Russ.) doi: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-27-32.
10. Zalivskaya A.V., Zhilyakova E.T. The analysis of dental gels bases used in the treatment of gingivitis. *Nauchnyj rezul'tat. Seriya "Medicinaifarmaciya" = Research result. Medicine and Pharmacy Series*. 2016;2(1):53–58. (In Russ.) doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-53-58.
11. Grudyanov A.I., Ovchinnikova V.V., Dmitrieva N.A. Antimicrobial and anti-inflammatory therapy in periodontology. Moscow, Med. information agency, 2004. 80 p. (In Russ.)
12. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu. Antimicrobial resistance of nosocomial acinetobacter spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "Marathon" 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):42–48. (In Russ.)
13. Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij = International Heart and Vascular Disease Journal*. 2016;4(11):15–24. (In Russ.)
14. Shcherbo S.N., Choniashvili D.Z., Dyo D.A. et al. Use of molecular genetic diagnostic methods in periodontology and implantology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical laboratory diagnostics*. 2009;11:48–50. (In Russ.)
15. Nagaeva M.O., Miroshnichenko V.V., Petrov I.M. et al. Clinical estimation of efficiency of complex treatment of patients with chronic catarrhal gingivitis with the use of injection gel of hyaluronic acid. *Problemy stomatologii = Actual problems in dentistry*. 2019;1:38–43. (In Russ.) doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-1-38-43.
16. Brennan R.M., Genco R.J., Wilding G.E. et al. Bacterial species in subgingival plaque and oral bone loss in postmenopausal women. *Journal of periodontology*. 2007;78(6):1051–1061. doi: 10.1902/jop.2007.060436.
17. Lafaurie G.I., Contreras A., Barón A. et al. Demographic, clinical, and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia. *Journal of periodontology*. 2007;78(4):629–639. doi: 10.1902/jop.2007.060187.
18. Sadovsky V.V., Grinin V.M., Samburskaya E.A., Miroshnichenko G.P. Application of "Metrogil dent" in the treatment of chronic inflammatory periodontal diseases. *Maestro Stomatologii = Maestro of Dentistry*. 2009;2:1–4. (In Russ.)
19. Gozhaya L.D., Mamedova G., Talalay T.Yu. et al. The role of trauma from metal dentures in the pathogenesis of periodontitis. *Parodontologiya = Periodontology*. 2012;17(3):12–15. (In Russ.)
20. Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Tsepova E.L., Tsepov A.L. Periodontal pathology in systemic diseases. *Maestro Stomatologii = Maestro of Dentistry*. 2009;1:64–67. (In Russ.)
21. Gorbacheva I.A., Orekhova L.Yu., Shestakova L.A., Mikhailova O.V. Relationship between diseases of internal organs and inflammatory lesions of the oral cavity. *Parodontologiya = Periodontology*. 2009;3:3–7. (In Russ.)
22. Krylov I.A., Gorbatova L.N., Gorbatova M.A. et al. Dental gel based on seaweed and pine needle extract: Pat. RU 2733845 C1 Russian Federation. No. 2020116993: application. 22.05.2020: publ. 07.10.2020, Bulletin. No. 28. (In Russ.)
23. Diomedi M., Leone G., Renna A. The role of chronic infection and inflamayion in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular disease. *Drugs Today (Bare)*. 2005;41(11):745–753. doi: 10.1358/dot.2005.41.11.917342.
24. Bondarenko O.S., Risovannaya O.N., Bondarenko A.N. Evaluation of the effectiveness of therapy for chronic catarrhal gingivitis using an index assessment of the results of various treatment methods. *Kubanskii nauchnyj meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2010;7:27–29. (In Russ.)
25. Esipova A.A., Vilova T.V., Chernov I.I. Prevalence of periodontal diseases in persons with pathology of the cardiovascular system in the conditions of the European North (Arkhangelsk). *Ekologiya cheloveka = Human ecology*. 2007;12:9–12. (In Russ.)
26. Khazanova V.V., Balashov A.N., Zagnat V.K., Dmitrieva N.A. Morphology of microorganisms in the contents of the periodontal pocket depending on the severity of periodontitis. *Stomatologiya = Stomatology*. 1993;3:16–18. (In Russ.)
27. Orekhova L.Yu., Styuf Ya.V., Barmasheva A.A., Gudkova A.Ya. The influence of chronic heart failure on the microcirculatory bed of the oral cavity and the condition of periodontal tissues. *Maestro Stomatologii = Maestro of Dentistry*. 2009;1:56–59. (In Russ.)
28. Dvorak V. Use of ozone in dentistry. *Novoe v stomatologii = New in dentistry*. 2010;5:82–86. (In Russ.)
29. Perlamutrova V.Yu. The use of the drug "Cholisal-gel" in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Dissertation of the Candidate of Medical Sciences. Moscow, 2005. 120 p. (In Russ.)
30. Bartold P.M., Marshall R.I., Georgiou T., Mercado F.B. Periodontal diseases and health. *Parodontologiya = Periodontology*. 2003;3:3–9. (In Russ.)
31. Cosgarea R., Heumann C., Juncar R. et al. One year results of a randomized controlled clinical study evaluating the effects of non-surgical periodontal therapy of chronic periodontitis in conjunction with three or seven days systemic administration of amoxicillin/metronidazole. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179592.
32. Lyamin E.S., Fedorova Yu.S., Kulpin P.V. et al. Comparison of the effectiveness of dental products of plant and synthetic origin in the treatment of chronic catarrhal gingivitis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2020;101(1):25–30. (In Russ.)
33. Nagornev S.N., Ryabtsun O.I., Frolkov V.K. et al. Quality of life of patients with chronic generalized periodontitis during a course of ozone use in combination with transcranial magnetotherapy. *Kurskiĭ nauchno-prakticheskij vestnik*

"Cheloveki ego zdorov'e" = *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"*. 2018;4:13–19. (In Russ.).

34. Sokhov S.T., Shapovalova I.A. Use of the drug "Laripront" in the treatment of chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya novogo tysyacheletiya: sb. tez. Ros. nauch. foruma s mezhdunarod. uchastiem = Dentistry of the new millennium: a collection of theses of the Russian Scientific Forum with international participation*. Moscow, 2002: 45–46. (In Russ.).

35. Kumarbaeva A.T., Mangytaeva B.B., Nurlybaev A.A. The use of Asepta balm in the treatment of inflammatory perio-

dontal diseases. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2017;3:178–179. (In Russ.).

36. Kozel O.A. Gel "Metromezol-dent" is a modern remedy for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. *Sovremennaya stomatologiya*. 2012;2:69–70. (In Russ.).

37. Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V. Analysis of the prevalence of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2018; 2:15. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Вячеслав Анатольевич Попов – ассистент кафедры стоматологии детского возраста, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; nka-nenec@yandex.ru

Дарья Александровна Попова – главный врач Клинико-диагностической поликлиники, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; dariadent@yandex.ru

Мария Сергеевна Малыгина – клинический ординатор кафедры стоматологии детского возраста, врач-стоматолог, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; malyginamaria@bk.ru

Любовь Николаевна Горбатова – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; info@nsmu.ru

Андрей Мечиславович Гржибовский – начальник управления по научной и инновационной работе, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; andrej.grjibovski@gmail.com

Мария Александровна Горбатова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, научный сотрудник, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; marigoga@mail.ru

Илья Альбертович Крылов – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармации и фармакологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; krylov.ilya@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2024; одобрена после рецензирования 04.06.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Vyacheslav A. Popov – Assistant at the Department of Pediatric Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; nka-nenec@yandex.ru

Daria A. Popova – Chief Physician of the Clinical and Diagnostic Polyclinic, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; dariadent@yandex.ru

Malygina M. Sergeevna – Clinical Resident of the Department of Pediatric Dentistry, Dentist, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; malyginamaria@bk.ru

Lyubov N. Gorbatoва – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; info@nsmu.ru

Andrey M. Grzybovsky – Head of the Department for Scientific and Innovative Work, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; andrej.grjibovski@gmail.com

Maria A. Gorbatoва – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Researcher, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; mar-igora@mail.ru

Ilya A. Krylov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy and Pharmacology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; krylov.ilya@mail.ru

The article was submitted 20.02.2024; approved after reviewing 04.06.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Диагностическое и прогностическое значение системы FAS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Р.Е. Токмачев , А.В. Будневский, А.Я. Кравченко, Н.И. Чернышова,
А.В. Чумаченко, А.А. Федорцов

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. Авторами проведен описательный синтез литературы для представления структуры и механизма действия семейства FAS, цели определения концентрации биомаркеров в сыворотке крови и связи различных уровней FAS-лигандов с клиническим состоянием пациента – функциональным классом (ФК) ХСН, а также возможность использования sFASL для прогнозирования течения ХСН. В обзоре проанализировано 23 исследования об участии биомаркеров системы FAS в патогенезе ХСН и связи их сывороточной концентрации с тяжестью течения ХСН. Пороговое значение sFASL, равное 0,0999 нг/мл, ассоциировано с неблагоприятным течением данной патологии, при этом степень повышения sFASL прямо коррелирует с увеличением ФК ХСН, риском прогрессирования и наступления летального исхода.

Ключевые слова: sFAS, sFASL, хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс, прогноз заболевания

REVIEW ARTICLES

Review article

FAS system diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure

R.E. Tokmachev , A.V. Budnevsky, A.Ya. Kravchenko, N.I. Chernyshova,
A.V. Chumachenko, A.A. Fedortsov

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. The authors conducted the descriptive literature synthesis to present the structure and mechanism of the FAS family action, the purpose of determining the concentration of biomarkers in blood serum, the relationship of various FAS ligands levels with the patient's clinical condition - the HF functional class (FC), as well as the sFASL using possibility to predict the HF course. The review analyzed 22 studies on the FAS system biomarkers participation in the HF pathogenesis and the relationship of their serum concentrations with the HF severity. A threshold sFASL value of 0.0999 ng/ml is associated with this pathology unfavorable course, while the increase in sFASL degree directly correlates with an increase in the FC of HF, the progression and death risks.

Keywords: sFAS, sFASL, chronic heart failure, functional class, disease prognosis

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в первой четверти XXI века рассматривается как одна из ведущих кардиологических проблем, носящей глобальный характер и имеющая более чем у шестидесяти четырех миллионов человек во всем мире [1]. По другим данным, у каждого пятого человека в течение жизни развивается сердечная недостаточность (СН) [2]. Несмотря на значительные успехи в разработке эффективных методов лечения пациентов с СН, как заболеваемость, так и смертность от данного заболевания остаются высокими, а прогноз – крайне неблагоприятным (пятилетняя выживаемость пациентов с СН до сих пор редко превышает 50 %) [1, 3]. Поиск новых методик для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и способов прогнозирования течения ХСН является стратегическим направлением в изучении ССС.

Важную роль среди патогенетических факторов развития сердечно-сосудистой патологии играет одна из форм клеточной гибели – апоптоз. Морфологические признаки запрограммированной гибели клеток обнаружены как в сердце, так и в сосудах, в том числе коронарных [4]. Пусковыми факторами этого процесса выступают гипоксия, ишемия/реперфузия, перерастяжение миокарда, ацидоз, окислительный стресс, высокие уровни/депривация цитокинов, гормонов и других биологически активных веществ. Все эти процессы имеют место при развитии ХСН.

Существенную роль в молекулярном пути ремоделирования миокарда при ХСН отводят FAS (фрагмент, стимулирующий апоптоз) – опосредованному внешнему (рецепторному) пути апоптоза кардиомиоцитов [5]. Первым шагом в открытии семейства FAS стало исследование хирурга-онколога Вильяма Коли

об использовании бактериальной вакцины для лечения первично неоперабельной саркомы [6]. Было выяснено, что после иммунизации организма вакцинами сыворотка крови обладает выраженной цитотоксичностью за счет неизвестных тогда компонентов, вырабатываемых иммунными клетками. В 1984 году был выделен и описан этот компонент, названный фактором некроза опухоли (ФНО, или TNF, tumor necrosis factor, позднее – ФНО α и TNF α) [7]. Далее был открыт белок FAS и его лиганд, являющиеся членами суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 6 (TNFRSF6) [8, 9].

FAS-рецептор представляет собой полипептидную цепь, состоящую из N-концевого участка, формирующего внеклеточные домены, трансмембранного участка и цитоплазматического C-концевого участка. Цитоплазматический C-концевой участок состоит из так называемого «домена смерти» (DD, death domain), предназначенного для инициации апоптотического сигнала, и «домена спасения», который ингибирует цитотоксическую функцию FAS при связывании с фосфатазой FAP1 (FAS-associated phosphatase1) [10]. FAS-лиганд (FASL) также является трансмембранным белком, экспрессируемым на Т-лимфоцитах и естественных клетках-киллерах (NK). Посредством связывания FASL и FAS при взаимодействии лиганда Т-лимфоцита и рецептора на кардиомиоците инициируется проведение апоптотического импульса в клетку [11].

Также известны растворимые формы рецептора и лиганда – sFAS и sFASL. Растворимый sFAS конкурирует с мембранным FAS-рецептором в связывании FASL и может ингибировать FAS-опосредованный апоптоз *in vitro*. Следует учитывать структуру растворимой формы рецептора. Мономерная форма sFAS препятствует проведению в клетку апоптотического сигнала, возникающего при взаимодействии мембранного FAS с FASL. В то же время тримерная форма sFAS сама обладает цитотоксической активностью, вызывая гибель клеток при взаимодействии с FASL [12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обобщение данных исследований по изучению связи между системой FAS, тяжестью и прогнозом течения хронической сердечной недостаточности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен описательный синтез литературы для представления структуры и механизма действия семейства FAS, цели измерения концентраций биомаркеров в сыворотке крови, связи с клиническим состоянием пациента (ФК) и возможности прогнозирования течения ХСН. Поиск статей осуществлялся в четырех основных российских и зарубежных базах данных в области здравоохранения и социальных наук: eLibrary, КиберЛенинка, PubMed, ScienceDirect. Данные также

были получены с официального сайта Всемирной организации здравоохранения и из клинических рекомендаций европейского и российского кардиологических обществ. Набор литературы начался 1 февраля 2023 г. Стратегия поиска была ограничена опубликованной и рецензируемой литературой. Оригинальные и обзорные статьи включались, если они были опубликованы в период с 1994 по 2022 г., написаны на русском и/или английском языках, описывали данные по уровню FAS у пациентов кардиологического профиля. Статьи исключались, если они описывали уровни FAS у пациентов с некардиологическими патологиями, у пациентов до 18 лет; либо авторы не смогли получить доступ к полному тексту работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени существует множество исследований о влиянии провоспалительных цитокинов на течение ХСН. Одним из важнейших представителей этого класса веществ является фактор некроза опухолей- α (ФНО α), вырабатываемый моноцитами, которые активируются в процессе формирования и развития ХСН. ФНО α изучен как маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью [13]. В свою очередь, активация провоспалительных цитокинов связана с системой FAS/FAS-лиганд, а следовательно, закономерным является вопрос о возможности прогнозирования течения ХСН по уровню sFAS, sFASL [14].

В работе А.Т. Теплякова с соавт. (2014) [15], посвященной прогнозированию течения ХСН II–IV ФК у больных ИБС, было обследовано 94 пациента (57 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст ($57,3 \pm 6,7$) года. В группу контроля вошли 32 здоровых волонтера без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний, средний возраст ($54,2 \pm 4,3$) года. При включении в исследование и через год в сыворотке крови определялся уровень растворимого sFASL методом иммуноферментного анализа (ИФА). Выявлено, что у больных ХСН уровень растворимого FAS-лиганда в крови был достоверно выше, чем в группе контроля, и возрастал по мере увеличения ФК заболевания. По результатам наблюдения в течение года пациенты были разделены на группу А (с благоприятным течением) и группу Б (с неблагоприятным течением). Критериями включения пациентов в группу неблагоприятного течения являлись: 1) стабильность или рост суммарных оценок по ШОКС (Шкала оценки клинического состояния, модификация Мареева В.Ю.); 2) увеличение ФК ХСН на ≥ 1 ФК в течение периода проспективного наблюдения; 3) повторные госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН на протяжении 12 мес. наблюдения; 4) неуклонное снижение ФВ ЛЖ

в течение исследуемого периода; 5) смерть от ССЗ либо другие неблагоприятные клинические исходы [16]. По результатам исследования было выявлено, что в группе Б уровни sFASL были существенно выше, чем в группе А – как на этапе включения пациентов в исследование, $(0,1146 \pm 0,0125)$ и $(0,0874 \pm 0,0097)$ нг/мл, $p < 0,05$ соответственно, так и через 12 месяцев наблюдения, $(0,1453 \pm 0,0152)$ и $(0,734 \pm 0,0105)$ нг/мл, $p < 0,05$ соответственно. Также зарегистрирована статистически значимая отрицательная корреляционная связь умеренной силы между фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) и концентрацией sFASL ($R = -0,55$ у мужчин, $R = -0,69$ у женщин) [16].

По итогам статистического анализа результатов наблюдения за пациентами в течение года было определено пороговое значение содержания в крови белка апоптоз-опосредуемого фактора – растворимого FAS-лиганда – более $0,0999$ нг/мл, при котором прогнозируется неблагоприятное течение ХСН. Интересен также тот факт, что риск неблагоприятных ССС зависел от пола. У мужчин при уровне FAS-лиганда более $0,0999$ нг/мл риск возникновения неблагоприятных ССС был в 3 раза выше, чем у женщин ($p = 0,0041$) [17].

В работах исследователей Медицинской школы Японии у 38 пациентов с ХСН измеряли сывороточные концентрации различных биологически активных веществ, в частности sFAS и TNF α [18]. Все показатели были существенно выше у лиц с ФК III и IV, чем у пациентов с ФК II. TNF α : $(10,5 \pm 3,8)$ нг/мл при III + IV ФК против $(8,0 \pm 2,7)$ нг/мл при II ФК, $p = 0,02$; sFAS: $(3,36 \pm 1,37)$ нг/мл при III + IV ФК против $(2,58 \pm 0,84)$ нг/мл при II ФК, $p = 0,03$ [18].

Влияние провоспалительных цитокинов на течение ХСН подтверждает исследование, направленное на изучение роли уровней растворимого FAS (sFAS) и растворимого рецептора интерлейкина (IL)2 (sIL2-R), указывающего на активацию Т-лимфоцитов, при ХСН и нестабильной стенокардии [19]. Авторами были обследованы 63 человека, из которых 30 составили больные ХСН (20 – с идиопатической ХСН, 10 – с ишемической кардиомиопатией), 13 – с нестабильной стенокардией, 20 – группа контроля. Отмечены повышенные уровни sFAS и sIL2-R в крови пациентов как с ХСН, так и с нестабильной стенокардией. При этом наибольшая концентрация sFAS наблюдалась у больных с IV классом ФК по NYHA, $(7,39 \pm 0,52)$ нг/мл против $(1,34 \pm 0,12)$ нг/мл в контрольной группе; $p < 0,01$. В случаях с кардиомиопатиями концентрация sFAS была выше при идиопатической, чем при ишемической кардиомиопатии, $(3,64 \pm 0,40)$ нг/мл против $(1,82 \pm 0,37)$ нг/мл; $p < 0,01$. Также выявлена прямая корреляция между sFAS и sIL2-R ($p < 0,01$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что активация системы FAS напрямую связана с активацией Т-клеток. Данная система контроля процессов апоптоза

продолжает и усиливает воспалительные аутоиммунные влияния на миокард независимо от классических биохимических маркеров повреждения [19].

Получены сведения о комплексном подходе к прогнозированию течения ХСН на основании оценки концентрации sFAS и TNF α и мозгового натрийуретического пептида (BNP) [20]. Цель данного исследования заключалась в предсказывании бессобытийной выживаемости пациентов с ХСН с учетом сывороточной концентрации проапоптотических молекул – стимулирующих апоптоз фрагментов (FAS, CD95/APO-1) и лиганда, индуцирующего апоптоз, связанного с ФНО (TRAIL). В течение 16 месяцев был под наблюдением 351 пациент. Комбинированная конечная точка (повторная госпитализация и смерть) была достигнута у 175 пациентов (50 %). Всего за период наблюдения умерло 93 пациента (26 %). Исследовались sTRAIL и sFAS в образцах венозной крови больных в дополнение к исследованию BNP. Концентрации sTRAIL составляли от $0,034$ до $0,163$ нг/мл (медиана $0,0985$ нг/мл), sFAS – от $5,941$ до $13,460$ нг/мл (медиана $9,701$ нг/мл), BNP – от $0,231$ до $0,842$ нг/мл (медиана $0,441$ нг/мл). У пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих уровень и BNP, и sFAS ниже медианы, 12-месячная бессобытийная выживаемость составила 77 %. У пациентов, имеющих уровень BNP или sFAS выше медианы, был выявлен наихудший исход с 12-месячной бессобытийной выживаемостью, – всего 36 % ($p = 0,041$ по сравнению с высоким sFAS и низким BNP, $p = 0,018$ по сравнению с низким sFAS и высоким BNP). В отличие от sFAS, более высокие концентрации sTRAIL были связаны с более низким риском комбинированной конечной точки ($p = 0,003$). Риск смертности от всех причин снижался с увеличением концентрации sTRAIL ($p < 0,001$). Таким образом, по имеющимся на сегодня данным, sFAS можно использовать в качестве независимого предиктора риска прогрессирования ХСН у пациентов с СН в дополнение к BNP [20].

Имеющиеся данные о концентрации растворимых sFAS и sFASL в крови больных ХСН неоднозначны и противоречивы. Так, у пациентов с ХСН отмечено повышение содержания sFASL как индуктора апоптоза и снижение sFAS как ингибитора апоптоза по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [21]. У здоровых лиц среднее содержание sFAS (ингибитора апоптоза) оставило $(1,6 \pm 0,15)$ нг/мл, у пациентов с ХСН – $(0,13 \pm 0,1)$ нг/мл ($p < 0,05$), а содержание sFASL (индуктор апоптоза) – 0 нг/мл и $(0,8 \pm 0,55)$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Также прослеживается связь между концентрацией этих белков в плазме крови и ФК ХСН: sFASL имеет прямую связь с увеличением ФК, а sFAS – обратную. Показатель отношения sFAS/sFASL обратно пропорционален степени тяжести ХСН, что также может использоваться для прогнозирования течения этой патологии (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей
sFAS и sFASL [21]

ФК ХСН по NYHA	Содержание sFAS (ингибитор апоптоза), нг/мл	Содержание sFASL (индуктор апоптоза), нг/мл	sFAS/sFASL
I	0,190 ± 0,135	0,45 ± 0,30	0,4
II	0,145 ± 0,090	0,85 ± 0,41	0,18
III	0,063 ± 0,020	1,15 ± 0,65	0,06

Исследование, в котором приняло участие 132 человека (70 – с ХСН и 62 – здоровые лица), не показало существенной разницы в концентрации sFASL между пациентами с I–IV ФК ХСН и контрольной группой [22], однако концентрация sFAS увеличивалась прямо пропорционально с увеличением ФК. Ниже приведены концентрации интересующих показателей (табл. 2).

Через 6 месяцев участники были повторно обследованы с целью оценки прогноза выживаемости. Из 70 больных ХСН умерло 9 человек, причем один из ФК III, 8 из ФК IV [22].

Таблица 2

Распределение уровней sFAS и sFASL по ФК ХСН, нг/мл [22]

Показатель	Контрольная группа	ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
sFAS	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,2	3,1 ± 0,2	3,9 ± 0,3	5,1 ± 0,6
sFAS-L	0,43 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,49 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,48 ± 0,02

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

К настоящему времени уже известны способы снижения концентрации FAS-лигандов в плазме крови. Так, в журнале Американского колледжа кардиологов опубликована статья о благоприятной роли физической нагрузки у пациентов с ХСН [23]. В данной работе были обследованы 44 человека: 24 пациента со стабильной ХСН, II/III ФК по NYHA; ФВ ЛЖ ($23,2 \pm 1,3$) %, и 20 здоровых участников. Эти лица участвовали в 12-недельной программе физических тренировок, которая включала 30-минутные занятия на велотренажере 5 дней в неделю. Нагрузочное тестирование проводилось с непрерывным измерением $VO_2 \max$ (мл/кг в минуту), регистрацией АД, ЭКГ. Концентрации TNF α , IL-6, sTNF-RI, sTNF-RII, sIL-6R, sFas и sFasL измеряли до и после реабилитации. В результате было выяснено снижение сывороточной концентрации циркулирующего цитокина TNF α , до ($0,0046 \pm 0,0007$) нг/мл по сравнению с исходным ($0,0075 \pm 0,001$) нг/мл, $p < 0,001$, а также снижение sTNF-RI, до ($2,7 \pm 0,2$) нг/мл по сравнению с исходным ($3,3 \pm 0,2$) нг/мл, $p < 0,005$ и sTNF-RII, до ($2,3 \pm 0,2$) нг/мл по сравнению с исходным ($2,6 \pm 0,2$) нг/мл, $p = 0,06$, снижение циркулирующего цитокина IL-6, до ($0,0059 \pm 0,0008$) нг/мл по сравнению с исходным ($0,0083 \pm 0,0012$) нг/мл, $p < 0,005$, и его растворимого рецептора sIL-6R, до ($29,2 \pm 3,0$) нг/мл по сравнению с исходным ($34,0 \pm 3,0$) нг/мл, $p < 0,01$, sFAS, до ($4,5 \pm 0,8$) нг/мл по сравнению с исходным ($5,5 \pm 0,7$) нг/мл, $p = 0,05$, и sFASL, до ($0,0252 \pm 0,0004$) нг/мл по сравнению с исходным ($0,0349 \pm 0,0005$) нг/мл, $p < 0,05$. Отмечено достоверное увеличение $VO_2 \max$ с ($16,3 \pm 0,7$) мл/кг в мин до ($18,7 \pm 0,8$) мл/кг в мин ($p < 0,001$) после физических тренировок в группе больных с ХСН. В то же время не было обнаружено существенной разницы

в уровне циркулирующих цитокинов и маркеров апоптоза до и после физических тренировок у здоровых людей [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время диагностика и прогнозирование течения ХСН базируется в основном на определении уровня BNP и proBNP. Однако на основании приведенных исследований можно сделать вывод о том, что немаловажное значение в прогнозировании течения ХСН имеют и другие маркеры, в том числе представители системы FAS. По имеющимся сообщениям значение сывороточной концентрации sFASL, равное 0,0999 нг/мл, ассоциировалось с неблагоприятным течением ХСН. Дальнейшее изучение роли данных молекул в развитии и прогрессировании ХСН, возможно, позволит оценить их прогностическое значение при данной патологии, а также может стать отправной точкой для создания новых групп препаратов для эффективной терапии ССЗ и ХСН.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Jones N.R., Roalfe A.K., Adoki I. et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1306–1325 doi: 10.1002/ejhf.1594.
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021; 61(4):4–14. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up

in Scotland. *European journal of heart failure*. 2017;19:1095–1104. doi: 10.1002/ejhf.822.

4. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Апоптоз кардиомиоцитов и роль ингибиторов АПФ. *Российский кардиологический журнал*. 2003;1:81–86.

5. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н. и др. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012;16(4):55–58. doi: 10.21688/1681-3472-2012-4-55-58.

6. Wiman B., Starnes K. Coli toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacology and Therapeutics*. 1994;64(3):529–564. doi: 10.1016/0163-7258(94)90023-x.

7. Auld L.J. Tumor necrosis factor. *Scientific American*. 1988;258(5):59–75. doi: 10.1038/scientificamerican0588-59.

8. Trout B.K., Claes K., Peters A. et al. Tumor regression mediated by monoclonal antibodies through induction of apoptosis. *Science*. 1989;245(4915):301–305. doi: 10.1126/science.2787530.

9. Suda T., Takahashi T., Holstein P., Nagata S. Molecular cloning and expression of fas ligand, a new member of the tumor necrosis factor family. *Cell*. 1993;75(6):1169–1178. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90326-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90326-1).

10. Schneider P., Bodmer J., Holler N. et al. Characteristics of the FAS (APO-1, CD95)-FAS ligand interaction. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(30):18827–18833. doi: 10.1074/jbc.272.30.18827.

11. Scaffidi C., Fulda S., Srinivasan A. et al. Two CD95 signaling pathways (APO-1/Fas). *EMBO Journal*. 1998;17(6):1675–1687. doi: 10.1093/emboj/17.6.1675.

12. Плосконос М., Николаев А. Патогенетическая роль ингибитора апоптоза Sfas. *Врач*. 2015;5:16–19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskaya-rol-ingibitora-apoptoza-sfas>.

13. Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н. и др. Фактор некроза опухоли а-маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2017;2(103):24–27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-nekroza-opuholi-a-marker-sistemnogo-vospaleniya-u-patsientov-s-serdechnoy-nedostatochnostyu>.

14. Kinugawa T., Kato M., Yamamoto K. et al. Activation of proinflammatory cytokines is associated with the level of the apoptotic mediator, soluble FAS, in patients with chronic heart failure. *International Heart Journal*. 2012;53(3):182–186. doi: 10.1536/ihj.53.182.

15. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н. и др. Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Патент № 2599501 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. № 2014110099/15: заявл. 06.03.2014: опубл. 10.10.2016. EDN ZEXWLB.

16. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др. Роль растворимого FAS-лиганда в ремоделировании миокарда, тяжести течения и исходах хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;9:10–16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rastvorimogo-fas-liganda>

v-remodelirovani-miokarda-tyazhesti-techeniya-i-ishodah-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti.

17. Глизер С.Л., Штерман О.А., Петрова М.М. Биомаркеры в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью и почечным повреждением. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;3(10):65–71. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-v-prognozirovani-n-eblagopriyatnyh-ishodov-u-patsientov-s-ostroy-dekompensirovannoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i>.

18. Setsuta K., Seino Y., Ogawa T. et al. Continued myocardial damage in chronic heart failure is associated with activated tumor necrosis factor and the Fas/Fas ligand system. *Circulation Journal*. 2004;68(8):747–750. doi: 10.1253/circj.68.747.

19. Fiorina P., Astorri E., Albertini R. et al. Soluble anti-apoptotic molecules and immune activation in chronic heart failure and unstable angina. *Journal of Clinical Immunology*. 2000;20(2):101–106. doi: 10.1023/a:1006630429764.

20. Niessner A., Hohensinner P.J., Rychli K. et al. Prognostic value of apoptosis markers in patients with advanced heart failure. *European Journal of Cardiology*. 2008;30(7):789–796. doi: 10.1093/eurheartj/ehp004.

21. Плосконос М.В., Николаев А.А. Растворимая форма мембранного Fas-антигена (sFas-антигена) в норме и при патологии. *Астраханский медицинский журнал*. 2010;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimaya-forma-membrannogo-fas-antigena-sfas-antigena-v-norme-i-pri-patologii>.

22. Nishigaki K., Minatoguchi S., Seishima M. et al. Plasma FAS ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble FAS, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(6):1214–1220. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00055-7.

23. Adamopoulos S., Parissis J., Karatzas D. et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fasligand system in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(4):653–663. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01795-8.

REFERENCES

1. Jones N.R., Roalfe A.K., Adoki I. et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2019;21(11):1306–1325 doi: 10.1002/ejhf.1594.

2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.).

3. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European journal of heart failure*. 2017;19:1095–1104. doi: 10.1002/ejhf.822.

4. Drapkina O.M., Klimenkov A.V., Ivashkin V.T. Apoptosis of cardiomyocytes and the role of APF inhibitors.

Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Cardiology Journal. 2003;1:81–86. (In Russ.).

5. Berezikova, Y., Pustovetova, M., Shilov, S. et al. Impact of apoptosis on the nature of chronic heart failure. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya.* 2012;16(4):55–58. (In Russ.) doi: 10.21688/1681-3472-2012-4-55-58.

6. Wiman B., Starnes K. Coli toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacology and Therapeutics.* 1994;64(3):529–564. doi: 10.1016/0163-7258(94)90023-x.

7. Auld L.J. Tumor necrosis factor. *Scientific American.* 1988;258(5):59–75. doi: 10.1038/scientificamerican0588-59.

8. Trout B.K., Claes K., Peters A. et al. Tumor regression mediated by monoclonal antibodies through induction of apoptosis. *Science.* 1989;245(4915):301–305. doi: 10.1126/science.2787530.

9. Suda T., Takahashi T., Holstein P., Nagata S. Molecular cloning and expression of fas ligand, a new member of the tumor necrosis factor family. *Cell.* 1993;75(6):1169–1178. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90326-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90326-1).

10. Schneider P., Bodmer J., Holler N. et al. Characteristics of the FAS (APO-1, CD95)-FAS ligand interaction. *Journal of Biological Chemistry.* 1997;272(30):18827–18833. doi: 10.1074/jbc.272.30.18827.

11. Scaffidi C., Fulda S., Srinivasan A. et al. Two CD95 signaling pathways (APO-1/Fas). *EMBO Journal.* 1998;17(6):1675–1687. doi: 10.1093/emboj/17.6.1675.

12. Ploskonos M., Nikolaev A. Pathogenetic role of apoptosis inhibitor sfas. *Vrach = Doctor.* 2015;5:16–19. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pathogeneticheskoya-rolingibitora-apoptoza-sfas>.

13. Khazova E.V., Bulashova O.V., Oslopov V.N. and others. Tumor necrosis factor a – a marker of systemic inflammation in patients with heart failure. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2017;2(103):24–27. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/faktor-nekroza-opuholi-a-marker-sistemnogo-vospaleniya-u-patsientov-s-serdechnoy-nedostatochnostyu>.

14. Kinugawa T., Kato M., Yamamoto K. et al. Activation of proinflammatory cytokines is associated with the level of the apoptotic mediator, soluble Fas, in patients with chronic heart failure. *International Heart Journal.* 2012;53(3):182–186. doi: 10.1536/ihj.53.182.

15. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N. et al. A method for predicting the course of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. Patent No. 2599501 C1 RF,

IPC G01N 33/53. No. 2014110099/15: application. 06.03.2014: publ. 10.10.2016. (In Russ.) EDN ZEXWLB.

16. Teplyakov A.T., Berezikova E.N., Shilov S.N. et al. The role of soluble fas-ligand in myocardial remodeling, severity and outcomes of chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2016;9:10–16 (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-rastvorimogo-fas-liganda-v-remodelirovani-miocarda-tyazhesti-techeniya-i-ishodah-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti>.

17. Glizer S.L., Shtegman O.A., Petrova M.M. Biomarkers in predicting adverse outcomes in patients with acute decompensated heart failure and kidney damage. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii = Complex problems of cardiovascular diseases.* 2021;3(10):65–71. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-v-prognozirovani-neblagopriyatnyh-ishodov-u-patsientov-s-ostroy-dekompensirovannoy-serdechnoy-nedostatochnostyu-i>.

18. Setsuta K., Seino Y., Ogawa T. et al. Continued myocardial damage in chronic heart failure is associated with activated tumor necrosis factor and the Fas/Fas ligand system. *Circulation Journal.* 2004;68(8):747–750. doi: 10.1253/circj.68.747.

19. Fiorina P., Astorri E., Albertini R. et al. Soluble anti-apoptotic molecules and immune activation in chronic heart failure and unstable angina. *Journal of Clinical Immunology.* 2000;20(2):101–106. doi: 10.1023/a:1006630429764.

20. Niessner A., Hohensinner P. J., Rychli K. et al. Prognostic value of apoptosis markers in patients with advanced heart failure. *European Journal of Cardiology.* 2008;30(7):789–796. doi: 10.1093/eurheartj/ehp004.

21. Ploskonos M.V., Nikolaev A.A. Soluble form of membrane Fas antigen (sFas antigen) in normal and pathological conditions. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2010;4. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rastvorimaya-forma-membrannogo-fas-antigena-sfas-antigena-v-norme-i-pri-patologii>.

22. Nishigaki K., Minatoguchi S., Seishima M. et al. Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;29(6):1214–1220. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00055-7.

23. Adamopoulos S., Parissis J., Karatzas D. et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fasligand system in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39(4):653–663. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01795-8.

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

Информация об авторах

Роман Евгеньевич Токмачев – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; ✉ r-tokmachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>

Андрей Валериевич Будневский – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, заслуженный изобретатель Российской Федерации, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; budnev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Андрей Яковлевич Кравченко – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; a.kravchenko@vnmgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>

Наталья Ивановна Чернышова – студентка 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; nata.chern.99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3069-3019>

Арина Витальевна Чумаченко – студентка 6-го курса лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; arina.chumachenko.00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8462-1800>

Александр Александрович Федорцов – ординатор 1-го курса кафедры онкологии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; 89202250714@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7132-776X>

Статья поступила в редакцию 28.02.2024; одобрена после рецензирования 10.05.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Roman E. Tokmachev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; r-tokmachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>

Andrey V. Budnevsky – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Honored Inventor of the Russian Federation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; budnev@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Andrey Ya. Kravchenko – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; a.kravchenko@vrngmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0297-1735>

Natalia I. Chernyshova – 6th year student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; nata.chern.99@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3069-3019>,

Arina V. Chumachenko – 6th year student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; arina.chumachenko.00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8462-1800>

Alexander A. Fedortsov – 1st year resident of the Department of Oncology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; 89202250714@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7132-776X>

The article was submitted 28.02.2024; approved after reviewing 10.05.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Экспериментальные модели фиброза

Вадим Анатольевич Косолапов ✉, Роман Александрович Литвинов,
Александр Алексеевич Спасов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Фиброз, как патологический процесс, характеризуется избыточным накоплением внеклеточного матрикса и может поражать различные органы и ткани, включая легкие, печень, сердце и почки, приводя к тяжелым заболеваниям и ухудшению качества жизни. Основными механизмами фиброза являются нарушения клеточных сигнальных путей, их регуляции, взаимодействия, включая нарушения в обмене клеток регуляторными сигналами, нарушенные механизмы клеточной адгезии, изменения во внеклеточном матриксе. Все это делает поиск новых средств с антифиброзной активностью актуальным. В обзоре рассмотрены основные механизмы развития фиброза с упором на экспериментальные модели, а также потенциал и ограничения экспериментальных моделей фиброза в контексте дальнейшего поиска и изучения новых лекарственных средств с антифиброзной активностью.

Ключевые слова: фиброз, экспериментальные модели, блеомицин

Experimental models of fibrosis

Vadim A. Kosolapov ✉, Roman A. Litvinov, Alexander A. Spasov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Fibrosis, as a pathological process, is characterized by excessive accumulation of extracellular matrix and can affect various organs and tissues, including the lungs, liver, heart and kidneys, leading to serious morbidity and poor quality of life. The main mechanisms of fibrosis are disturbances in cellular signaling pathways, their regulation, interaction, including disturbances in the exchange of cellular regulatory signals, impaired mechanisms of cell adhesion, and changes in the extracellular matrix. All this makes the search for new agents with antifibrotic activity to be urgent. The review examines the basic mechanisms of the development of fibrosis with an emphasis on experimental models, as well as the potential and limitations of experimental models of fibrosis in the context of further search and study of new drugs with antifibrotic activity.

Keywords: fibrosis, experimental models, bleomycin

В последние десятилетия фиброз стал предметом интенсивных исследований. Это патологический процесс, характеризующийся избыточным накоплением внеклеточного матрикса (ВКМ), включая коллаген, фибронектин и другие компоненты, в тканях организма [1]. Механизмы формирования фиброза вбирают нарушения в клеточной сигнализации, регуляции, взаимодействии, включая нарушения в обмене клеток регуляторными сигналами, нарушенные механизмы клеточной адгезии, изменения в ВКМ, и следующие за этим изменения клеточной активности и нарушения в иммунном ответе. Все перечисленные события относятся к системным.

На молекулярном уровне фиброз связан с дисбалансом между синтезом и деградацией компонентов ВКМ, что приводит к утолщению и уплотнению тканей, нарушению их функций. Этот процесс регулируется сигнальными путями, а также механорецепцией.

Среди сигнальных факторов и каскадов в развитии фиброзной патологии высокое значение отведено TGF- β [2], MEK/ERK и MAPK [3,4], Nf-kB [5, 6], PI3K/Act (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B) [7], JAK/STAT (янус-киназы/сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции) [8], Hedgehog (ежовый сигналинг) [9, 10], путем сигналинга Wnt (Wingless/Int каскад) [11, 12], бета-катенина [13]. Участники каскадов способны или инициировать запуск профиброзных изменений, взаимодействуя с рецепторами, или быть медиаторами в передаче сигнала, или выступать в роли транскрипционных факторов, производя изменения в синтетической активности клетки, что завершается формированием молекулярного фундамента будущих макроскопических изменений в тканях и органах.

Механорецепция осуществляется посредством передачи сигнала из внеклеточного пространства в клетку, что опосредуется фибронектином и интегриними. Таким

образом, данный вид сигналинга зависит от сборки компонентов, вовлеченных в формирование связи клетки и ВКМ, например, сборки фибронектина [1] и активности интегринов [14]. Сигнальный путь Hippo представляет собой эволюционно консервативный киназный каскад, основные компоненты пути включают киназы MST1/2 и LATS1/2, которые фосфорилируют и ингибируют транскрипционные кофакторы YAP и TAZ. Данный путь также имеет значение для формирования фиброзных изменений [15]. YAP/TAZ являются механосенситивными факторами [15]. При этом отмечено, что пути передачи сигнала, традиционно ассоциируемые с механосигналингом и не ассоциируемые с таковым, имеют пересечения. Так, части путей, связанных с TGF β и Wnt, и путей, связанных с YAP/TAZ, сходятся в сложную сеть, которая управляет активацией и поддержанием фенотипа миофибробластов [12].

Миофибробласты представляют собой ключевого клеточного игрока в формировании фиброза. Так, отличительной чертой фиброза является чрезмерное накопление ВКМ, в основном продуцируемого именно патологическими миофибробластами и миофибробластоподобными клетками [15]. Возникновение миофибробластов связано с дифференцировкой фибробластов под воздействием факторов роста, таких как TGF β . Этот процесс является ключевым в нормальном заживлении ран, и ему способствуют такие факторы роста, как TGF β , Wnts, молекулярные структуры, связанные с повреждением (фибронектиновые ткани), и жесткость тканей. Чем жестче матрикс, тем более склонны фибробласты превращаться в миофибробласты [16].

Хроническое воспаление, вызванное различными факторами, в том числе стойкими инфекциями, аутоиммунными и аллергическими реакциями, химическими агентами, радиацией и повреждением тканей – является ансамблем событий, также влекущим развитие фиброза [17]. В ответ на повреждения активируются механизмы иммунной защиты, ответственные за выработку провоспалительных цитокинов и факторов роста, включая TGF- β . Эти молекулы стимулируют активацию фибробластов и их дифференцировку в миофибробласты.

На макроскопическом уровне фиброз может поражать различные органы и ткани, включая легкие, печень, сердце и почки, приводя к серьезным заболеваниям и ухудшению качества жизни. В легких фиброз проявляется в форме идиопатического легочного фиброза, характеризующегося прогрессирующей утратой дыхательной функции [18]. В печени фиброз может привести к циррозу, что значительно увеличивает риск развития печеночной недостаточности и портальной гипертензии [19]. Кардиальный фиброз способствует развитию сердечной недостаточности и аритмий [20], а почечный фиброз может привести к хронической почечной недостаточности [21]. Эти патологические

изменения связаны с перечисленными выше каскадами, чем подчеркивается важность понимания молекулярных механизмов фиброза для разработки эффективных терапевтических стратегий. Все перечисленные молекулярные механизмы имеют в разной степени выраженный потенциал выступать в качестве мишеней для терапии фиброзирующих патологий, поэтому требуют к себе более пристального внимания. Данные механизмы имеют значение при моделировании фиброзных патологий.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Систематизация современных данных о подходах к моделированию фиброзных болезней.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы рассмотрим основные механизмы развития фиброза с упором на применяемые модели, а также стратегии к разработке антифиброзных средств, потенциала и ограничений экспериментальных моделей в контексте дальнейшего поиска и изучения новых лекарственных средств с антифиброзной активностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Модели фиброза печени

Модели с использованием гепатотоксинов

Четыреххлористый углерод (CCl₄) – самый известный гепатотоксин при моделировании фиброза печени у грызунов. CCl₄ метаболизируется цитохромом P₄₅₀ 2E1 (CYP2E1) до трихлорметильного радикала и трихлорметилпероксида, повреждая гепатоциты и эндотелиальные клетки [22,23,24,25]. Поражение печени при однократном введении CCl₄ в дозах 0,75–2,0 мл/кг восстанавливается достаточно быстро, поэтому необходимы повторные инъекции. Поскольку CCl₄ повреждает гепатоциты, эта модель может быть предложена для изучения механизма фиброза, вызванного повреждением гепатоцитов при хроническом гепатите В и С. С этой целью часто применяют пероральное и внутривенное введение CCl₄, однако при ингаляционной модели развивается цирроз печени и асцит. Модель с ингаляцией CCl₄ полезна для изучения конечной стадии фиброза печени [26]. Учитывая высокую воспроизводимость моделей с введением CCl₄, многие исследователи используют ее в качестве основной для изучения фиброза печени.

Тиоацетамид (ТАА) занимает второе место по использованию в качестве гепатотоксина, индуцирующего фиброз печени у грызунов [27]. Тиоацетамид в дозах 50–200 мг/кг вызывает повреждение печени и фиброз за счет метаболического окисления, формируя активные гепатотоксичные метаболиты сульфоксид ТАА и сульфодиоксид ТАА, конвертируемые CYP2E1 [28]. Токсические метаболиты вызывают окислительный

стресс центрлобулярных клеток, некроз и воспаление, тем самым активируя гепато-целлюлярную карциному (ГЦК) и индуцируя фиброз [29]. Модель ТАА способствует повреждению гепатоцитов в зонах 1 и 3 и развитию портально-портального и портально-центрального мостовидного фиброза соответственно. Повреждение носит прогрессирующий и стойкий характер. Введение ТАА с питьевой водой вызывает постоянное повреждение печени, что может воспроизводить хронические гепатиты В и С человека лучше, чем CCl_4 модель.

Диметилнитрозамин (ДМН) – это нитрозамин, известный канцероген, вызывающий фиброз печени у грызунов. ДМН индуцирует отложение железа, накопление жира, центрлобулярный застой и геморрагический некроз [30, 31]. Прогрессирование фиброза вызывает порто-портальный и портально-центральный мостовидный фиброз, усиление перекрестных сшивок коллагена, при котором коллаген типа III является доминирующим по сравнению с типом I [32]. Модель ДМН приводит к тяжелому фиброзу и демонстрирует повышенную экспрессию актина гладких мышц [33], что делает его полезным при изучении механизмов фиброза.

Модели неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится сегодня основной причиной хронических заболеваний печени [34]. НАСГ развивается у 20–25 % пациентов с НАЖБП. У пациентов с НАСГ может развиваться фиброз, а у некоторых из них цирроз печени [35]. Поскольку фиброз является наиболее важным прогностическим фактором [36, 37], экспериментальные модели НАЖБП фиброза имеют решающее значение для исследования НАЖБП.

Диета с высоким содержанием жиров (ДВСЖ) приводит к ожирению печени и может использоваться для изучения НАЖБП и его перехода в НАСГ и фиброз. ДВСЖ, содержащая 40–60 % жировых калорий, подходит для изучения ожирения, резистентности к инсулину и простого стеатоза. В основном ДВСЖ содержат насыщенные жиры в качестве основного источника [38] из-за того, что насыщенные жиры способствуют развитию НАСГ лучше, чем ненасыщенные [39]. Хотя ДВСЖ повышает уровень аланинамино-трансферазы в сыворотке крови и воспалительную экспрессию генов через 2–6 месяцев кормления, для развития легкого фиброза требуется примерно 50 недель [40].

Можно использовать модифицированные модели ДВСЖ. Фруктоза, которой много содержится в сладких газированных напитках и конфетах, увеличивает липогенез печени и ингибирует β -окисление жирных кислот [41]. Сочетание ДВСЖ и питья с добавлением фруктозы/глюкозы в течение 4–6 месяцев вызывает стеатоз, некровоспаление, инсулинорезистентность и фиброз [42,43]. Используется ДВСЖ с содержанием

холестерина 0,2–2 %, поскольку он способствует воспалению и фиброзу [44]. ДВСЖ с добавлением фруктозы и холестерина в течение 6 месяцев индуцирует НАСГ с гепатоцеллюлярным баллонированием, прогрессирующим фиброзом и проявлениями метаболического синдрома [45]. В систематическом обзоре [46] показано, что модель ДВСЖ с высоким содержанием фруктозы у грызунов напоминает человеческую НАЖБП.

Диета с дефицитом метионина и холина (МХД) приводит к нарушению метаболизма жиров и развитию стеатоза печени, что может прогрессировать до стеатогепатита и фиброза. Диеты МХД содержат высокое содержание сахарозы и умеренное количество жира, и при этом дефицит метионина и холина. Дефицит этих основных компонентов предотвращает экспорт липидов из гепатоцитов, что приводит к накоплению липидов в печени, нарушение β -окисления и выработки активных форм кислорода [47]. Диета МХД вызывает НАСГ через 3 недели и фиброз через 5–8 недель [48], что значительно быстрее, чем при ДВСЖ, однако на ее фоне не проявляются системные метаболические проявления, такие как увеличение массы тела, дислипидемия и резистентность к инсулину [49], что делает ее менее распространенной при исследованиях болезней печени.

Холин-дефицитная диета (ХД) – еще одна модель НАСГ с дефицитом холина и добавлением метионина, из которого образуется небольшое количество холина, что позволяет грызунам выживать дольше. ХД через 6 месяцев приводит к увеличению массы тела, слабой инсулинорезистентности и фиброзу. При более длительном моделировании ХД (84 недели) развивается гепато-целлюлярная карцинома, что делает ее применимой для изучения ГЦК, индуцированного НАСГ [50].

ДВСЖ с дефицитом холина (ХД-ДВСЖ) индуцирует основные особенности НАСГ: стеатоз, воспаление и фиброз с системными метаболическими нарушениями – увеличением массы тела и резистентностью к инсулину. ХД-ДВСЖ вызывает перичеллюлярный фиброз через 6 недель, мостиковый фиброз – через 24 недели, ГЦК – через 12–15 месяцев [51], что делает ее применимой для исследований НАСГ-фиброза и релевантной для человека.

Гибридная модель ДВСЖ в сочетании с CCl_4 используется для воспроизведения более сложного и реалистичного патогенеза НАСГ, включая фиброз. Транскриптомный анализ этой модели показал сходные с НАСГ человека паттерны экспрессии генов [52].

Билиарные модели фиброза

Модель с лигированием желчного протока воспроизводит холестаза, связанный с дефектами клеточной секреции желчи или механической обструкцией желчного протока [53]. После хирургического лигирования внепеченочных желчных протоков уровень

билирубина повышается через 7 дней, уровни сывороточных аминотрансфераз повышаются ко 2–3-й неделе, перипортальный фиброз начинается через 10 дней, портально-портальный мостовидный фиброз развивается через 3 недели [54]. Прием витамина К может увеличить выживаемость.

Диета с *3,5-дизетоксикарбонил-1,4-дигидроколлиндином* (ДДК) – еще одна модель холестатического фиброза печени. ДДК вызывает секрецию порфиринов в желчные протоки и образование кристаллов порфирина и закупорку желчи в протоках, что приводит к фиброзу через 4–8 недель кормления [55].

На трансгенных мышах линии *Mdr2^{-/-}* моделируется склерозирующий холангит. У мышей *Mdr2^{-/-}* присутствует дефект секреции фосфолипидов в желчь, что приводит к перипортальному фиброзу [56]. У этих животных повышенная экспрессия профиброгенных генов проявляется ко 2 неделе жизни, прогрессирующий билиарный фиброз развивается через 4–8 недель, а ГЦК после 4–6 месяцев [57].

Еще одна трансгенная линия для изучения фиброза печени – мыши с делецией *TGF- β* -активированной киназы 1 в гепатоцитах, у которых спонтанно развивается перипортальный и перипортальный фиброз печени с 1-месячного возраста с последующим образованием ГЦК к 6 месяцам [58].

Алкоголь-индуцированные модели фиброза

Алкогольная болезнь печени охватывает заболевания от стеатоза до тяжелых формы, включая алкогольный гепатит и цирроз печени, вызванные злоупотреблением алкоголем. Хроническое употребление алкоголя вызывает стеатоз, и у 20–40 % этих пациентов развивается фиброз [59]. Однако в большинстве моделей с нагрузкой алкоголем у грызунов фиброз практически не развивается, либо развивается умеренно [60, 61], что делает эти подходы мало релевантными для изучения печеночного фиброза. Комбинированные модели у грызунов с введением алкоголя и гепатотоксинов приводят к формированию фиброза [62], но вклад алкоголя и токсина при этом сложно вычленить.

Модели фиброза легких

Блеомициновые модели. Блеомицин (БЛМ) – известное химиотерапевтическое средство, используемое для лечения некоторых неопластических заболеваний, таких как лимфомы, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак яичек, рак яичников. Эффекты БЛМ изучались на различных экспериментальных моделях животных, включая мышей, крыс, хомяков, кроликов, морских свинок и собак, которые крайне неоднородны, поскольку препарат вводят в разных дозах и разными путями. Модели на крысах и мышах наиболее широко используются для индукции фиброза легких [63, 64]. В мышинной модели течение развития забо-

левания отличается от наблюдаемого у людей. У мышей фиброз легких появляется между 14 и 28 днями после однократного введения блеомицина, а в течение 6 недель легкие восстанавливаются самостоятельно, и признаки фиброза остаются минимальными или отсутствуют [65]. У человека фиброз является результатом повторяющихся повреждений альвеолярного эпителия в конечном итоге вызывают прогрессирующий и необратимый фиброз. В большинстве исследований используются мыши C57Bl/6, и лишь немногие авторы используют другие линии, такие как 129, CBA, Balb/c и ICR. Фактически, линия C57Bl/6 более восприимчива, чем мыши Balb/c, к БЛМ-индуцированному фиброзу. Эти различия могут указывать на вариабельность экспрессии БЛМ гидролазы у различных линий животных [64, 66].

Модели БЛМ-индуцированного фиброза легких у животных характеризуются высокой воспроизводимостью и способностью имитировать основные гистологические особенности, наблюдаемые у пациентов, получавших БЛМ в качестве противоопухолевого препарата. Несмотря на большой интерес к изучению механизмов действия БЛМ и приверженность различных исследовательских групп, молекулярные процессы, участвующие в индукции фиброза, до сих пор полностью не изучены. Можно предположить, что БЛМ способен вызывать повреждение легких в две фазы: первая характеризуется преобладанием воспалительного компонента в течение 2 недель после введения препарата, а затем фиброзным событием между третьей и четвертой неделями. В отношении конкретных механизмов и процессов, участвующих в развитии легочного фиброза, очень важен способ введения БЛМ. Препарат можно вводить внутрибрюшинно, внутривенно, подкожно или интратрахеально, но наиболее часто используются внутривенный (в/в) и интратрахеальный пути. В/в введение (20 мг/кг два раза в неделю в течение 4–8 недель) имитирует введение препарата пациентам во время химиотерапевтического лечения. Первоначально повреждение ограничивается клетками легочного интерстиция и может включать признаки острого повреждения легких (повреждение альвеолярного эпителия, утечка жидкости и белков плазмы в альвеолярное пространство, альвеолярная консолидация и образование гиалиновых мембран). Также наблюдаются очаговый некроз эпителиальных клеток I типа и индукция метаплазии эпителиальных клеток II типа, а также воспалительные инфильтраты и фиброз в субплевральных областях [67]. К сожалению, этот метод введения не способен гарантировать полное развитие фиброза у всех животных. Промежуток времени для развития заболевания относительно велик, поскольку первоначальные поражения на эпителиальном уровне наблюдаются примерно через 4 недели лечения. Интратрахеальное введение первоначально

приводит к повреждению альвеолярных эпителиальных клеток, увеличению нейтрофильного и лимфоцитарного панальвеолита, наличию альвеолярных воспалительных клеток, пролиферации фибробластов и синтезу внеклеточного матрикса. Преимущество интратрахеального введения состоит в том, что однократная доза БЛМ способна стимулировать повреждение легких и, как следствие, фиброз у грызунов, вызывая воспалительную реакцию и усиливая апоптоз эпителия, который происходит в течение недели после введения. Начало фиброза в этой модели можно биохимически и гистологически наблюдать к 14-му дню, при этом максимальный ответ обычно регистрируется примерно на 21–28-й день. К сожалению, на мышинной модели поражение легких после интратрахеального БЛМ является компенсированным, поскольку фиброз разрешается через 28 дней после введения препарата, а у мышей C57Bl/6J функция легких восстанавливается примерно через 6 недель после первоначального введения [63, 68].

Модели фиброза почек

Экспериментальные модели широко используются для изучения механизмов, участвующих в прогрессировании заболеваний почек до фиброза [69]. Возрастное почечное фиброзирование начинается раньше и становится более тяжелым у крыс-самцов, чем у самок, а крысы Sprague-Dawley менее устойчивы, чем другие линии крыс. Исследования старения на мышах показывают, что линия и пол также влияют на прогрессирование почечной недостаточности [70]. Для изучения фиброза почек используются индуцированные модели (хирургические и химические), спонтанные модели, генетические модели и модели *in vitro* [71, 72].

Химические модели

Хлорид ртути ($HgCl_2$) – введение *per os* крысам Sprague-Dawley один раз в день в течение 9 недель приводит к интерстициальному фиброзу почек с повышенным количеством коллагена. Эффект $HgCl_2$ характеризуется активацией почечных фибробластов, перепроизводством и отложением внеклеточного матрикса, повышением перекисного окисления липидов в почках [73], увеличением активности NF κ B и некрозом ткани.

Ванадат – вводят подкожно крысам Sprague-Dawley в возрасте 11 недель в дозе 0,9 мг/кг в сутки в течение 16 дней, что приводит к воспалению и фиброзу, при этом патологические и биохимические изменения наиболее выражены в ткани почек. Через 12 дней клеточная пролиферация в коре и мозговом слое значительно повышалась, и наблюдался фиброз почек, максимальное отложение коллагена наблюдалось через 25 дней [74].

Уранила нитрат – вводимый внутривенно (0,3 или 0,5 мг/100 г) вызывает в почках крыс легкий или умеренный очаговый интерстициальный фиброз

через 4 недели. Через 20 недель были выявлены фиброзные участки, содержащие атрофические канальцы с утолщенной базальной мембраной и умеренной лимфоцитарной инфильтрацией. Введение уранилнитрата индуцирует почечный фиброз дозозависимым образом [75]. Уранилнитрат, по-видимому, – оптимальная модель интерстициального фиброза почек.

Фолиевая кислота, вводимая внутривенно (240 мг/кг), вызывала у мышей быстрое появление кристаллов фолиевой кислоты в канальцах с последующей тяжелой нефротоксичностью через 1–14 дней после введения. К 28–42 дням у этих животных развивался очаговый интерстициальный фиброз. Тяжелые повреждения, вызванные фолиевой кислотой, связаны с прямым токсическим действием на эпителиальные клетки канальцев и обструкцией отдельных канальцев, что делает ее применимой для изучения интерстициального фиброза [76].

Циклоспорин А – первичный ингибитор кальциневрина, используется в клинической практике как иммунодепрессивное средство для повышения эффективности трансплантации органов. Однако длительное его применение может вызвать почечный фиброз, что частично ограничивает его применение [77]. Модель циклоспорина А применима для изучения интерстициального фиброза [76], но обладает рядом недостатков: высокая стоимость, токсичность для печени, длительный период эксперимента, а также значительно более высокие концентрации циклоспорина А, используемые в исследованиях на животных, по сравнению с дозами в клинической практике [78].

Хирургические модели

Модель редукции почек на $\frac{5}{6}$ использовалась на различных линиях крыс и мышей для изучения патогенеза гломерулосклероза, а также для оценки изменений при хронической почечной недостаточности, а именно фиброзе почек [69, 79]. Односторонняя обструкция мочеточника является наиболее широко используемой моделью интерстициального фиброза вследствие быстрой канальцевой атрофии, фиброза и повреждения матрикса [80].

Ишемия-реперфузия моделируется односторонней перевязкой почечной артерии на 20 или 45 мин у крыс Wistar, а у мышей C57BL/6 – на 45 или 60 мин [81]. Спустя сутки правую почку удаляют через дорсальный разрез для устранения компенсаторных эффектов контралатеральной почки. Морфологические изменения, характерные для гломерулосклероза и интерстициального фиброза, наблюдаются между 20 и 40 неделями после ишемии почек [82].

Модели фиброза, вызванного сахарным диабетом, окислительным стрессом

Стрептозотоцин-индуцированный сахарный диабет – введение стрептозотоцина (65 мг/кг внутривенно) у крыс через 4 или 8 недель вызывает отложение

коллагена в почках, повышенный уровень фибронектина и TGF β в плазме [83]. Эту модель можно рассматривать как модель почечного фиброза при изучении осложнений сахарного диабета.

Адриамицин – противоопухолевый препарат, индуцирующий побочные эффекты, такие как активация перекисного окисления липидов в эпителии клубочков. Адриамицин индуцировал нефропатию крыс и мышей с массивной протеинурией, поражением, базальной мембраны канальцев, вызывая воспалительную реакцию и интерстициальный фиброз [84,85]. Модель нефропатии, индуцированной адриамицином, может использоваться для изучения фокально-сегментарного гломерулосклероза и нефротического синдрома [86].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные модели на животных необходимы, поскольку они позволяют исследовать патологические механизмы *in vivo*. Идеальная животная модель должна максимально точно имитировать патологию у человека, быть высоко воспроизводимой и последовательной, простой в исполнении, широко доступной и не слишком дорогостоящей. Общие преимущества моделей на животных заключаются в способности воспроизводить сложные генетические, биохимические, экологические и фенотипические взаимодействия.

Одними из наиболее релевантных и валидных животных моделей фиброза можно считать модели с блеомицином [87]. Их преимущества включают низкую стоимость, простоту, быстроту, высокую воспроизводимость и широкое использование в исследованиях идиопатического легочного фиброза. Блеомициновая модель хорошо характеризуется, клинически релевантна и способна вызывать фиброз при различных путях введения. Недостаток блеомициновой модели заключается в самоограничивающемся характере фиброза, что контрастирует с типичным прогрессирующим хроническим фиброзом, наблюдаемым у человека. Несмотря на свои ограничения, она подходит для изучения патофизиологии прогрессирующего фиброза, а также для доклинических исследований новых лекарственных средств. Целесообразно использовать комбинированные модели фиброза, сочетая введение блеомицина с другими профиброзными факторами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Altmann E., Sens C., Wuerfel C. et al. Inhibition of fibronectin deposition improves experimental liver fibrosis. *Journal of hepatology*. 2015;62(3):625–633. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.010.
2. Wermuth P.J., Jimenez S.A. Abrogation of transforming growth factor- β -induced tissue fibrosis in TBR1caCol1a2Cre transgenic mice by the second generation tyrosine kinase inhibitor SKI-606 (Bosutinib). *PLoS one*. 2018;13(5):e0196559. doi: 10.1371/journal.pone.0196559.

3. Madala S.K., Schmidt S., Davidson C. et al. MEK-ERK pathway modulation ameliorates pulmonary fibrosis associated with epidermal growth factor receptor activation. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2012; 46(3), 380–388. doi: 10.1165/rcmb.2011-0237OC.

4. Lee J., An J.N., Hwang J.H. et al. (2019). p38 MAPK activity is associated with the histological degree of interstitial fibrosis in IgA nephropathy patients. *PLoS one*. 14(3):e0213981. doi: 10.1371/journal.pone.0213981.

5. Sieber P., Schäfer A., Lieberherr R. et al. NF- κ B drives epithelial-mesenchymal mechanisms of lung fibrosis in a translational lung cell model. *JCI insight*. 2023;8(3):e154719. doi: 10.1172/jci.insight.154719.

6. Dong J., Ma Q. In Vivo Activation and Pro-Fibrotic Function of NF- κ B in Fibroblastic Cells During Pulmonary Inflammation and Fibrosis Induced by Carbon Nanotubes. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:1140. doi: 10.3389/fphar.2019.01140.

7. Wang J., Hu K., Cai X. et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Acta pharmaceutica Sinica*. 2022;B;12(1):18–32. doi: 10.1016/j.apsb.2021.07.023.

8. Liu J., Wang F., Luo F. The Role of JAK/STAT Pathway in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *Biomolecules*. 2023;13(1):119. doi: 10.3390/biom13010119.

9. Gu D., Soepriatna A.H., Zhang W. et al. Activation of the Hedgehog signaling pathway leads to fibrosis in aortic valves. *Cell & bioscience*. 2023;13(1):43. doi: 10.1186/s13578-023-00980-1.

10. Effendi W.I., Nagano T. The Hedgehog Signaling Pathway in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Resurrection Time. *International journal of molecular sciences*. 2021; 23(1):171. doi: 10.3390/ijms23010171.

11. Akhmetshina A., Palumbo K., Dees C. et al. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis. *Nature communications*. 2012;3:735. doi: 10.1038/ncomms1734.

12. Piersma B., Ban R.A., Boersema M. Signaling in Fibrosis: TGF- β , WNT, and YAP/TAZ Converge. *Frontiers in medicine*. 2015;2:59. doi: 10.3389/fmed.2015.00059.

13. Lam A.P., Gottardi C.J. β -catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(6):562–567. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834b3309.

14. Sawant M., Wang F., Koester J. et al. Ablation of integrin-mediated cell-collagen communication alleviates fibrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(11):1474–1486. doi: 10.1136/ard-2023-224129.

15. Mia M.M., Singh M.K. New Insights into Hippo/YAP Signaling in Fibrotic Diseases. *Cells*. 2022;11(13):2065. doi: 10.3390/cells11132065.

16. Phan S.H. Biology of fibroblasts and myofibroblasts. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(3):334–337. doi: 10.1513/pats.200708-146DR.

17. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of pathology*. 2008;214(2):199–210. doi: 10.1002/path.2277.

18. Sankari A., Chapman K., Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In StatPearls. StatPearls Publishing, 2024.
19. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209–218. doi: 10.1172/JCI24282.
20. Czubryt M.P., Hale T.M. Cardiac fibrosis: Pathobiology and therapeutic targets. *Cellular signalling*. 2021; 85:110066. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110066.
21. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney international*. 2006;69(2):213–217. doi: 10.1038/sj.ki.5000054.
22. Yanguas S.C., Cogliati B., Willebrords J. et al. Experimental models of liver fibrosis. *Archives of toxicology*. 2016; 90:1025–1048.
23. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical reviews in toxicology*. 2003;33:105–136.
24. Boll M., Weber L.W., Becker E., Stampfl A. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of biosciences*. 2001;56:649–659.
25. Slater T.F., Cheeseman K.H., Ingold K.U. Carbon tetrachloride toxicity as a model for studying free-radical mediated liver injury. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 1985;311:633–645.
26. Domenicali M., Caraceni P., Giannone F. et al. A novel model of CCl₄-induced cirrhosis with ascites in the mouse. *Journal of hepatology*. 2009;51:991–999.
27. Fitzhugh O.G., Nelson A.A. Liver tumors in rats fed thiourea or thioacetamide. *Science*. 1948;108:626–628.
28. Hajovsky H., Hu G., Koen Y. et al. Metabolism and toxicity of thioacetamide and thioacetamide S-oxide in rat hepatocytes. *Chemical research in toxicology*. 2012;25:1955–1963.
29. Kang J.S., Wanibuchi H., Morimura K. et al. Role of CYP2E1 in thioacetamide-induced mouse hepatotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*. 2008;228:295–300.
30. He J.Y., Ge W.H., Chen Y. Iron deposition and fat accumulation in dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rat. *World journal of gastroenterology*. 2007;13:2061–2065.
31. Jezequel A.M., Mancini R., Rinaldesi M.L. et al. A morphological study of the early stages of hepatic fibrosis induced by low doses of dimethylnitrosamine in the rat. *Journal of hepatology*. 1987;5:174–181.
32. George J., Chandrakasan G. Molecular characteristics of dimethylnitrosamine induced fibrotic liver collagen. *Biochimica et biophysica acta*. 1996; 1292:215–222.
33. Park H.J., Kim H.G., Wang J.H. et al. Comparison of TGFβ, PDGF, and CTGF in hepatic fibrosis models using DMN, CCl₄, and TAA. *Drug and chemical toxicology*. 2016;39:111–118.
34. Riazi K., Azhari H., Charette J.H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2022;7:851–861.
35. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:2263–2273.
36. Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547–1554.
37. Lee K.C., Wu P.S., Lin H.C. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clinical and molecular hepatology*. 2023;29:77–98.
38. Eng J.M., Estall J.L. Diet-induced models of non-alcoholic fatty liver disease: food for thought on sugar, fat, and cholesterol. *Cells*. 2021;10:1805.
39. Rosqvist F., Kullberg J., Stahlman M. et al. Overeating saturated fat promotes fatty liver and ceramides compared with polyunsaturated fat: a randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104:6207–6219.
40. Ito M., Suzuki J., Tsujioka S. et al. Longitudinal analysis of murine steatohepatitis model induced by chronic exposure to high-fat diet. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2007;37:50–57.
41. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S. et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2018;68:1063–1075.
42. Kohli R., Kirby M., Xanthakos S.A. et al. High-fructose, medium chain trans fat diet induces liver fibrosis and elevates plasma coenzyme Q9 in a novel murine model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;52:934–944.
43. Radhakrishnan S., Yeung S.F., Ke J.Y. et al. Considerations when choosing high-fat, high-fructose, and high-cholesterol diets to induce experimental nonalcoholic fatty liver disease in laboratory animal models. *Current developments in nutrition*. 2021;5:nzab138.
44. Ioannou G.N., Subramanian S., Chait A. et al. Cholesterol crystallization within hepatocyte lipid droplets and its role in murine NASH. *Journal of lipid research*. 2017; 58:1067–1079.
45. Charlton M., Krishnan A., Viker K. et al. Fast food diet mouse: novel small animal model of NASH with ballooning, progressive fibrosis, and high physiological fidelity to the human condition. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2011;301:G825–G834.
46. Im Y.R., Hunter H., de Gracia Hahn D. et al. A systematic review of animal models of NAFLD finds high-fat, highfructose diets most closely resemble human NAFLD. *Hepatology*. 2021;74:1884–1901.
47. Anstee Q.M., Goldin R.D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *International journal of experimental pathology*. 2006; 87:1–16.
48. Farrell G., Schattenberg J.M., Leclercq I. et al. Mouse models of nonalcoholic steatohepatitis: toward optimization of their relevance to human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69:2241–2257.
49. Takahashi Y., Soejima Y., Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World journal of gastroenterology*. 2012; 18:2300–2308.

50. Denda A., Kitayama W., Kishida H. et al. Development of hepatocellular adenomas and carcinomas associated with fibrosis in C57BL/6J male mice given a cholinedeficient, L-amino acid-defined diet. *Japanese journal of cancer research: Gann*. 2002;93:125–132.
51. Febbraio M.A., Reibe S., Shalapour S. et al. Preclinical models for studying NASH-driven HCC: how useful are they? *Cell metabolism*. 2019;29:18–26.
52. Tsuchida T., Lee Y.A., Fujiwara N. et al. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *Journal of hepatology*. 2018;69:385–395.
53. Hirschfield G.M., Heathcote E.J., Gershwin M.E. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2010;139:1481–1496.
54. Tag C.G., Sauer-Lehnen S., Weiskirchen S. et al. Bile duct ligation in mice: induction of inflammatory liver injury and fibrosis by obstructive cholestasis. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2015;96:52438.
55. Deng X., Zhang X., Li W. et al. Chronic liver injury induces conversion of biliary epithelial cells into hepatocytes. *Cell Stem Cell*. 2018;23:114–122.
56. Fickert P., Fuchsbichler A., Wagner M. et al. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology*. 2004;127:261–274.
57. Ikenaga N., Liu S.B., Sverdlov D.Y. et al. A new Mdr2(-/-) mouse model of sclerosing cholangitis with rapid fibrosis progression, early-onset portal hypertension, and liver cancer. *The American journal of pathology*. 2015;185:325–334.
58. Song I.J., Yang Y.M., Inokuchi-Shimizu S. et al. The contribution of toll-like receptor signaling to the development of liver fibrosis and cancer in hepatocyte-specific TAK1-deleted mice. *International journal of cancer*. 2018;142:81–91.
59. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G. et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71:306–333.
60. Liang S., Zhong Z., Kim S.Y. et al. Murine macrophage autophagy protects against alcohol-induced liver injury by degrading interferon regulatory factor 1 (IRF1) and removing damaged mitochondria. *The Journal of biological chemistry*. 2019;294:12359–12369.
61. Bertola A., Mathews S., Ki S.H. et al. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model). *Nature protocols*. 2013;8:627–637.
62. Brol M.J., Rosch F., Schierwagen R. et al. Combination of CCl4 with alcoholic and metabolic injuries mimics human liver fibrosis. *American journal of physiology: Gastrointestinal and liver physiology*. 2019;317:G182–G194.
63. Moore B.B., Hogaboam C.M. Murine models of pulmonary fibrosis. *American journal of physiology: Lung cellular and molecular physiology*. 2008;294:152–160.
64. Walters D.M., Kleeberger S.R. Mouse models of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Current protocols in pharmacology*. 2008;5(46):1–17.
65. Degryse A.L., Tanjore H., Xu X.C. et al. Repetitive intratracheal bleomycin models several features of idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of physiology: Lung cellular and molecular physiology*. 2010;299:442–452.
66. Rafii R., Juarez M.M., Albertson T.E., Chan A.L. A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of thoracic disease*. 2013;5:48–73.
67. Della Latta V., Cecchetti A., Del Ry S., Morales M.A. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions. *Pharmacological research*. 2015;97:122–130. doi: 10.1016/j.phrs.2015.04.012.
68. Mouratis M.A., Aidinis V. Modeling pulmonary fibrosis with bleomycin. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17:355–361.
69. Fogo A.B. Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney international*. 2001;59(2):804–819.
70. Yang H.C., Zuo Y., Fogo A.B. Models of chronic kidney disease. *Drug discovery today. Disease models*. 2010;7(1–2):13–19.
71. Bing P, Maode L, Li F., Sheng H. Expression of renal transforming growth factor-beta and its receptors in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Transplantation proceedings*. 2006;38(7):2176–2179.
72. Ucerio A.C., Benito-Martin A., Fuentes-Calvo I. et al. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) promotes kidney fibrosis and RAS-dependent proliferation of cultured renal fibroblast. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(10):1744–1755.
73. Wang Q.L., Yuan J.L., Tao Y.Y. et al. Fuzheng huayu recipe and vitamin E reverse renal interstitial fibrosis through counteracting TGF-beta 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *Journal of ethnopharmacology*. 2010;127(3):631–640.
74. Al-Bayati M.A., Giri S.N., Raabe O.G. et al. Time and dose-response study of the effects of vanadate on rats: Morphological and biochemical changes in organs. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 1989;9(5–6):435–455.
75. Appenroth D., Lupp A., Kriegsmann J. et al. Temporary warm ischaemia, 5/6 nephrectomy and single uranyl nitrate administration – comparison of three models intended to cause renal fibrosis in rats. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie*. 2001;53(4):316–324.
76. Yang H.C., Zuo Y., Fogo A.B. Models of chronic kidney disease. *Drug discovery today. Disease models*. 2010;7(1–2):13–19.
77. Nielsen F.T., Jensen B.L., Hansen P.B. et al. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone reduces renal interstitial fibrosis after long-term cyclosporine treatment in rat: Antagonizing cyclosporine nephrotoxicity. *BMC nephrology*. 2013;14:42.
78. Kim J.Y., Ghee J.Y., Lim S.W. et al. Comparison of early and late conversion of sirolimus in experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Journal of Korean medical science*. 2012;27(2):160–169.
79. Chow K-M., Liu Z-C., Chang TM-S. Animal remnant kidney model of chronic renal failure revisited. *Hong Kong journal of nephrology*. 2003;5(2):57–64.

80. Tan X., Li Y., Liu Y. Therapeutic role and potential mechanisms of active vitamin D in renal interstitial fibrosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2007;103(3–5):491–496.

81. Liu M., Agreda P., Crow M. et al. Effects of delayed rapamycin treatment on renal fibrosis and inflammation in experimental ischemia reperfusion injury. *Transplantation proceedings*. 41(10):2009;4065–4071.

82. Takada M., Nadeau K.C., Shaw G.D., Tilney N.L. Prevention of late renal changes after initial ischemia/reperfusion injury by blocking early selectin binding. *Transplantation*. 1997;64(11):1520–1525.

83. Miric G., Dallemagne C., Endre Z. et al. Reversal of cardiac and renal fibrosis by pirfenidone and spironolactone in streptozotocin-diabetic rats. *British journal of pharmacology*. 2001;133(5):687–694.

84. Zhao J., Wang H., Cao A.L. et al. Renal tubulointerstitial fibrosis: A review in animal models. *Journal of Integrative Nephrology and Andrology*. 2015;2(3):75–80.

85. Silveira K.D., Barroso L.C., Vieira A.T. et al. Beneficial effects of the activation of the angiotensin-(1-7) MAS receptor in a murine model of adriamycin-induced nephropathy. *PLoS One*. 2013;8(6):e66082.

86. Tan R.J., Zhou L., Zhou D. et al. Endothelin receptor A blockade is an ineffective treatment for Adriamycin nephropathy. *PLoS One*. 2013;8(11):e79963.

87. Ishida Y., Kuninaka Y., Mukaida N., Kondo T. Immune Mechanisms of pulmonary fibrosis with bleomycin. *International journal of molecular sciences*. 2023;24:3149. doi: 10.3390/ijms24043149.

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

Информация об авторах

В.А. Косолапов – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, заведующий лабораторией метаботропных лекарственных средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ vad-ak@mail.ru

Р.А. Литвинов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, старший научный сотрудник лаборатории метаботропных лекарственных средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; litvinov.volgmu@mail.ru

А.А. Спасов – доктор медицинских наук, академик Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, научный руководитель, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aspasov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.05.2024; одобрена после рецензирования 28.08.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.A. Kosolapov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Head of the Laboratory of Metabotropic Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ vad-ak@mail.ru

R.A. Litvinov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Senior Researcher at the Laboratory of Metabotropic Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; litvinov.volgmu@mail.ru

A.A. Spasov – Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Scientific Supervisor, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; aspasov@mail.ru

The article was submitted 13.05.2024; approved after reviewing 28.08.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Научная статья

УДК 617.7-007.681-07-8

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-48-54>

Мониторинг некоторых морфометрических показателей зрительного нерва и сетчатки у лиц без глаукомы и пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в условиях использования различных видов очковой коррекции

Ирина Асатуровна Гндоян , Наталья Александровна Кузнецова, Лилия Борисовна Куштарева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель работы: провести пролонгированный мониторинг состояния некоторых морфометрических показателей сетчатки и зрительного нерва у лиц без глаукомы и пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в условиях достижения толерантного и целевого ВГД на фоне использования различных видов очковой коррекции. **Материал и методы.** Обследован 139 человек (245 глаз) в возрасте 40–60 лет с различными видами клинической рефракции, 41 субъект (81 глаз) из них был без глаукомы, 98 пациентов (164 глаза) имели ПОУГ I–II стадии. В объем обследования помимо стандартных методов входила оптическая когерентная томография (ОКТ) зрительного нерва и центральной области сетчатки для определения толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГКС) и площади нейроретинального пояса (НРП). Исследование велось в 4 группах наблюдения. Первая (21 человек) и вторая (20 человек) группы были представлены лицами без глаукомы, использовавшими для работы вблизи монофокальную очковую коррекцию и прогрессивную очковую коррекцию соответственно. Третья (50 человек) и четвертая (48 человек) группы были составлены из пациентов с глаукомой, использовавшими также соответственно монофокальную очковую коррекцию для близи или прогрессивную очковую коррекцию на фоне местной гипотензивной терапии с достижением толерантного и целевого ВГД. Срок наблюдения составил три года. **Результаты.** У всех лиц без глаукомы зафиксировано отсутствие достоверных изменений в состоянии НРП ($p > 0,5$), СНВС ($p < 0,2$) и КГКС ($p < 0,3$) за трехлетний период наблюдения. У пациентов с ПОУГ, применявших прогрессивную коррекцию, не выявлено отрицательной динамики в площади НРП ($p > 0,5$), толщине СНВС ($p < 0,5$) и КГКС ($p < 0,5$) в течение всего срока наблюдения, при использовании монофокальной коррекции наблюдались потери в СНВС и КГКС ($p < 0,05$) без достоверного уменьшения площади НРП ($p < 0,3$). **Заключение.** Использование прогрессивной очковой коррекции обеспечивает аккомодативную регуляцию офтальмотонуса при ПОУГ и реализует опосредованное нейропротекторное действие.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, оптическая когерентная томография, сетчатка, слой нервных волокон, комплекс ганглиозных клеток, нейроретинальный пояс, очковая коррекция

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-48-54>

Monitoring of several morphometric parameters of the optic nerve and retina in persons without glaucoma and patients with primary open-angle glaucoma using various types of spectacle correction

Irina A. Gndoyan , Natalia A. Kuznetsova, Lilia B. Kushtareva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Purpose: to perform long-term monitoring of the state of several morphometric parameters of the retina and optic nerve in persons without glaucoma and patients with primary open-angle glaucoma (POAG) in the conditions of achieving tolerant and target IOP against the background of the use of various types of spectacle correction. **Material and methods:** 139 patients aged 40–60 years with various types of clinical refraction were examined, 41 subjects (81 eyes) of them were without glaucoma, 98 patients (164 eyes) had POAG at stage I–II. In addition to standard methods, the scope of the examination included optical coherence tomography (OCT) of the optic nerve and the central area of the retina to determine the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL), retinal ganglion cell complex (RGCC) and the area of the neuroretinal rim (NRR). The study was conducted in 4 observation groups. The first (21 subjects) and the second (20 subjects) groups were represented by persons without glaucoma who used monofocal spectacle correction and progressive spectacle correction for near work, respectively. The third (50 subjects) and the fourth (48 subjects) groups were composed of patients with POAG who also used, respectively, monofocal spectacle correction for near vision or progressive spectacle correction against the background of topical hypotensive therapy with the achievement of tolerant and target IOP.

© Гндоян И.А., Кузнецова Н.А., Куштарева Л.Б., 2024

© Gndoyan I.A., Kuznetsova N.A., Kushtareva L.B., 2024

The follow-up period was three years. **Results:** There were no significant changes in the area of NRR ($p > 0,5$) and in the thickness of RNFL ($p < 0,2$) and RGCC ($p < 0,3$) over the three-year follow-up period in all patients without glaucoma. In patients with POAG who applied progressive correction, no negative dynamics was revealed in the NRR area ($p > 0,5$) and in the thickness of RNFL ($p < 0,5$) and RGCC ($p < 0,5$) during the follow-up period. POAG patients with using monofocal correction had noticeable losses in RNFL and RGCC thickness ($p < 0,05$) without a significant decrease in the area of NRR ($p < 0,3$). **Conclusion:** The progressive spectacle correction using provides accommodative regulation of IOP in POAG and implements an indirect neuroprotective effect.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, optical coherence tomography, retina, nerve fiber layer, ganglion cell complex, neuroretinal rim, spectacle correction

Актуальность. Комплексная оценка состояния и течения глаукомного процесса у конкретного пациента включает определение нескольких критериев, и, безусловно, важнейшим из них в настоящее время полагается внутриглазное давление (ВГД) [1]. Однако отрицательная динамика глаукомного процесса оценивается не по некомпенсации офтальмотонуса, а по наличию морфо-функциональных потерь, нарастание которых можно мониторировать на основании результатов периметрии и данных оптической когерентной томографии (ОКТ). Эти результаты являются самыми ранними показателями прогрессирования заболевания [2]. При этом ОКТ-параметры оказываются более информативными и чувствительными, поскольку позволяют регистрировать препериметрические изменения при глаукоме [3].

Анализ литературных источников по данному вопросу позволил выделить следующие показатели, наиболее чувствительные к повышенному ВГД – слой нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекс ганглиозных клеток сетчатки (КГКС) [4]. При анализе темпов прогрессирования глаукомного процесса и динамической оценке структурно-функциональных изменений в различных слоях сетчатки при глаукоме выявлено, что высокодостоверный уровень различий между нормой и первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), а также тенденцию к уменьшению толщины (объема) при глаукоме имели показатели трех слоев внутренней сетчатки: слой нервных волокон макулярной зоны, слой ганглиозных клеток (ГК) сетчатки и внутренний плексиформный слой [5]. Объединение этих слоев в единый комплекс – КГКС – расценивается правомочным действием как со структурной, так и с функциональной точки зрения, поскольку и аксоны в СНВС, и дендриты во внутреннем плексиформном слое являются отростками ГК и гибнут вместе с ними при глаукомном повреждении.

Доказанным фактом является то, что, несмотря на снижение уровня ВГД при глаукоме, гибель ГК сетчатки продолжается [6, 7]. Поэтому в настоящее время при лечении данной патологии внимание привлекается не только к терапии, направленной на снижение офтальмотонуса, но и к медикаментозной нейропротекции [4, 5], а также к другим комплексным воздействиям [8]. Однако, возвращаясь к вопросу достаточности гипотензивного эффекта местных медикаментозных средств, следует отметить, что критерием его успеха чаще всего является достижение уровня целевого ВГД.

Последний представляет собой статистический показатель, рассчитанный в большой популяционной группе, и может не отражать необходимого для конкретного пациента уровня офтальмотонуса, или толерантного ВГД [9]. Поэтому поиск дополнительных лечебных мероприятий при ПОУГ должен проводиться с учетом достижения как целевого, так и толерантного ВГД.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести пролонгированный мониторинг состояния некоторых морфометрических показателей сетчатки и зрительного нерва у лиц без глаукомы и пациентов с ПОУГ в условиях достижения толерантного и целевого ВГД на фоне использования **различных видов** очковой коррекции.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняла участие 139 человек (265 глаз) в возрасте 40–60 лет. У 41 из них не было глаукомы, 98 пациентов имели ПОУГ. Пациенты с закрытоугольной глаукомой в исследование не включались, так как большинство из них в местной гипотензивной терапии постоянно или периодически используют инстилляцию миотиков (пилокарпина гидрохлорида или фиксированной комбинации, содержащей пилокарпин), что приводит к сужению зрачка и методически значительно затрудняет проведение ОКТ диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки.

Из всех обследованных были сформированы 4 группы наблюдения.

Первая и вторая группа были представлены лицами с пресбиопией и различными видами клинической рефракции без глаукомы. Все субъекты первой группы (21 человек, 41 глаз) использовали монофокальные очки: одни очки для близи в случае эметропии, либо две пары монофокальных очков для дали и для близи в случае гиперметропии. Во второй группе было 20 человек (40 глаз), и все они использовали прогрессивную универсальную коррекцию. Подробное распределение по типам рефракции у включенных в исследование субъектов без глаукомы приведено в табл. 1.

Третья и четвертая группы наблюдения были представлены 98 больными (164 глаза) с ПОУГ I–II стадии, средний возраст ($58 \pm 1,7$) года. Из них женщин было 59, мужчин 39. Распределение по типам рефракции среди пациентов с ПОУГ также приведено в табл. 1. Все пациенты, включенные в исследование, имели профиль угла передней камеры открытого

типа с величиной не менее 35°, в том числе и лица с гиперметропией. Пациенты третьей группы (50 человек, 86 глаз) после включения в исследование использовали для выполнения работы вблизи и/или на средней дистанции монофокальную очковую коррекцию. Пациенты четвертой группы (48 человек, 78 глаз) использовали для постоянного ношения прогрессивную очковую коррекцию.

Все пациенты с ПОУГ получали местную гипотензивную терапию с достижением толерантного ВГД,

которое не оказывает отрицательного воздействия на зрительный нерв и слой нервных волокон сетчатки [10]. Для определения уровня толерантного ВГД использовалось программное обеспечение Toliop [9]. Из них пациентов, использовавших инстилляцию топических ингибиторов карбоангидразы, было 36 человек (60 глаз), аналогов простагландинов – 38 человек (65 глаз), фиксированных комбинаций (β-блокатор в сочетании с аналогом простагландина, α2-агонистом или ингибитором карбоангидразы) – 24 человека (39 глаз).

Таблица 1

Распределение лиц без глаукомы и пациентов с ПОУГ по возрасту, полу и типам клинической рефракции

Группы наблюдения	Средний возраст, лет	Пол		Типы клинической рефракции		
		мужчины	женщины	эмметропия	гиперметропия слабой и средней степеней	миопия слабой и средней степеней
Лица без глаукомы, использовавшие монофокальную коррекцию	45,0 ± 1,5	6	15	5 человек (10 глаз)	16 человек (31 глаз)	–
Лица без глаукомы, использовавшие прогрессивную коррекцию	45,0 ± 1,7	3	17	2 человека (4 глаза)	18 человек (36 глаз)	–
Пациенты с ПОУГ, использовавшие монофокальную коррекцию	58,0 ± 1,7	20	30	8 человек (14 глаз)	14 человек (25 глаз)	28 человек (47 глаза)
Пациенты с ПОУГ, использовавшие прогрессивную коррекцию	58,0 ± 1,6	19	29	8 человек (14 глаз)	18 человек (28 глаз)	22 человека (36 глаз)

Всем лицам, включенным в исследование, выполнялись визометрия с коррекцией, рефрактометрия, пневмотонометрия (РТ-100 Reichert, США). Помимо указанного объема обследования всем пациентам проводилась ОКТ зрительного нерва и центральной области сетчатки (оптический когерентный томограф TOPCON 3D OCT 2000, Япония). Для определения толщины СНВС и площади нейроретинального пояса (НРП) использовался скан 3D Optic disc, карта ДЗН с площадью нормативной базы 6 × 6 мм, разрешение сканирования 512 × 128. Для оценки толщины КГКС применялся скан 3D Macula V, карта макулы с площадью нормативной базы 7 × 7 мм, разрешение сканирования 512 × 128. Сравнение толщины СНВС и КГКС в динамике выполнялось по специальному протоколу в автоматическом режиме, площади НРП – в ручном режиме.

Первое исследование показателей проводилось при первичном обращении, при котором обследуемые либо вообще не использовали очковую коррекцию (ни для дали, ни для близи), либо используемая коррекция не соответствовала возрасту и степени аномалии рефракции больных. Второе исследование проводилось

через 3 года на фоне ношения монофокальной очковой коррекции для работы вблизи и на средней дистанции или прогрессивной очковой коррекции. У части пациентов как с глаукомой, так и без нее, за время наблюдения была проведена смена очков в связи с увеличением аддидации, но вид коррекции не менялся.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи стандартного пакета программ Microsoft Office 2007 (EXCEL) и программы Statistica 7,0. При анализе были использованы методы вариационной статистики с вычислением среднего арифметического, стандартного отклонения, ошибки среднего, критерия Стьюдента. Уровень достоверности принимали равным 0,05 и менее.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Включение в долгосрочное исследование лиц без глаукомы и пациентов с ПОУГ позволило нам оценить динамику наиболее чувствительных к колебаниям ВГД ОКТ-параметров как в отношении закономерных возрастных потерь, так и для выявления возможного глаукомного повреждения СНВС и КГКС.

Результаты исследования морфометрических параметров зрительного нерва и сетчатки у лиц без глаукомы и у пациентов с ПОУГ приведены в табл. 2 и 3 соответственно. Мониторинг ОКТ-параметров у лиц без глаукомы показал отсутствие достоверных изменений в их состоянии за трехлетний период наблюдения (табл. 2). При ношении монофокальной коррекции от-

мечена некоторая тенденция к ухудшению по толщине СНВС при практически неизменном показателе КГКС. При использовании прогрессивной очковой коррекции, напротив, было отмечено незначительное увеличение толщины СНВС, а показатель КГКС остался почти без изменений. Площадь НРП в обеих группах осталась неизменной за время наблюдения.

Таблица 2

Динамика морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у лиц без глаукомы на фоне использования монофокальной и прогрессивной коррекции, $M \pm m$

ОКТ-параметры	Пациенты первой группы наблюдения		Пациенты второй группы наблюдения	
	до назначения коррекции	через 3 года на фоне ношения монофокальной коррекции	до назначения коррекции	через 3 года на фоне ношения прогрессивной коррекции
Нейроретинальный поясok, мм ²	1,50 ± 0,22	1,46 ± 0,25 <i>p</i> > 0,5	1,51 ± 0,22	1,50 ± 0,23 <i>p</i> > 0,5
СНВС (верхний сектор), мкм	119,2 ± 3,6	111,6 ± 4,0 <i>p</i> < 0,2	114,5 ± 3,1	117,8 ± 3,4 <i>p</i> < 0,2
СНВС (нижний сектор), мкм	120,9 ± 4,3	113,4 ± 4,8 <i>p</i> < 0,1	123,7 ± 3,5	128,5 ± 3,1 <i>p</i> < 0,5
СНВС (среднее значение), мкм	100,2 ± 2,6	94,3 ± 3,0 <i>p</i> < 0,2	97,10 ± 2,03	100,2 ± 1,6 <i>p</i> < 0,2
КГКС (верхний сектор), мкм	53,5 ± 1,8	53,0 ± 1,7 <i>p</i> < 0,3	42,3 ± 2,7	43,9 ± 2,5 <i>p</i> < 0,3
КГКС (нижний сектор), мкм	56,3 ± 1,5	55,2 ± 1,7 <i>p</i> < 0,3	43,5 ± 2,4	44,8 ± 2,4 <i>p</i> < 0,3
КГКС (среднее значение), мкм	56,7 ± 1,7	55,5 ± 1,8 <i>p</i> < 0,3	42,5 ± 2,5	43,9 ± 2,5 <i>p</i> < 0,3

Анализ полученных результатов при ПОУГ показал, что у пациентов, использовавших монофокальную очковую коррекцию, через три года после начала наблюдения были отмечены определенные потери в значениях СНВС и КГКС (табл. 3). Достоверные изменения были отмечены для обоих параметров в верхнем секторе и в среднем значении по нижнему и верхнему секторам (*p* < 0,05). Следует отметить, что средний уровень ВГД при первом визите составил (14,5 ± 0,5) мм рт.ст., через три года (16,3 ± 0,7) мм рт. ст. Таким образом, за время наблюдения был зафиксирован достоверный подъем офтальмотонуса (*p* < 0,05), но при этом уровень целевого ВГД, соответственный стадиям глаукомы I–II, считался достигнутым [11].

Оценка указанных параметров у пациентов, использовавших прогрессивную очковую коррекцию, позволяет сделать заключение о стабильном состоянии СНВС и КГКС. В данной группе присутствовало не ухудшение, а незначительное повышение значений (*p* < 0,5), колебания которых происходили в пределах ошибки метода ОКТ. Средний уровень ВГД при первом визите в данной группе составил (18,2 ± 0,7) мм рт. ст., через три года (15,6 ± 0,5) мм рт. ст. Таким образом, и в этой группе наблюдения уровень целевого

ВГД, соответственный стадиям ПОУГ I–II, также был достигнут, однако, напротив, с достоверным уменьшением его среднего значения (*p* < 0,01). Площадь НРП у пациентов с ПОУГ в обеих группах наблюдения не претерпела значимых изменений.

Известно, что морфологические изменения в слоях сетчатки наблюдаются не только при глаукоме, и в ходе нормального старения сетчатки также происходят закономерные, связанные с возрастом потери в толщине СНВС, отражающие гибель аксонов ГК [12]. Гистологические исследования показывают средний темп утраты нервных волокон в зрительном нерве – 0,5 % в год, причем на изменение толщины СНВС влияет не только потеря аксонов ГК, но и связанное с возрастом разрастание не нейрональной (прежде всего глиальной) ткани [12, 13]. Сомы ГК в сетчатке также подлежат возрастной потере, скорость которой у большинства млекопитающих постоянна и зависит только от генетически предопределенного количества ГК во взрослой сетчатке у каждого вида [14]. В отличие от клеточных тел аксоны ГК гораздо более уязвимы при старении [15]. Считается, что причиной повышенной уязвимости ГК является их высокая метаболическая потребность в сочетании с возрастным сокращением ресурсов.

Таблица 3

Динамика морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с ПОУГ на фоне использования монофокальной и прогрессивной коррекции, $M \pm m$

ОКТ-параметры	Пациенты третьей группы наблюдения		Пациенты четвертой группы наблюдения	
	до назначения коррекции	через 3 года на фоне ношения монофокальной коррекции	до назначения коррекции	прогрессивная коррекция
Нейроретинальный поясok, мм ²	1,27 ± 0,22	1,23 ± 0,21 <i>p</i> < 0,3	1,26 ± 0,22	1,27 ± 0,20 <i>p</i> > 0,5
СНВС (верхний сектор), мкм	106,5 ± 2,4	99,5 ± 2,5 <i>p</i> < 0,05	111,57 ± 1,90	113,19 ± 2,50 <i>p</i> < 0,5
СНВС (нижний сектор), мкм	107,1 ± 2,8	100,1 ± 3,0 <i>p</i> < 0,1	117,8 ± 2,2	120,9 ± 2,5 <i>p</i> < 0,5
СНВС (среднее значение), мкм	95,6 ± 1,6	90,3 ± 1,8 <i>p</i> < 0,05	96,1 ± 1,3	97,3 ± 1,4 <i>p</i> < 0,5
КГКС (верхний сектор), мкм	69,8 ± 1,7	65,2 ± 1,6 <i>p</i> < 0,05	59,7 ± 2,5	61,7 ± 2,4 <i>p</i> < 0,5
КГКС (нижний сектор), мкм	69,0 ± 1,6	65,9 ± 1,6 <i>p</i> < 0,2	60,1 ± 2,3	61,0 ± 2,2 <i>p</i> < 0,5
КГКС (среднее значение), мкм	69,3 ± 1,6	64,4 ± 1,6 <i>p</i> < 0,05	60,1 ± 2,4	61,5 ± 2,3 <i>p</i> < 0,5

При глаукоме потери в СНВС и КГКС возникают раньше других нарушений и значительно превышают физиологическое инволюционное уменьшение этих параметров [2]. Уменьшение такого показателя, как НРП характерно для прогрессирующего глаукомного процесса, которое быстро усиливается при декомпенсации ВГД [2, 16]. Результаты нашего исследования продемонстрировали отсутствие отрицательной динамики в состоянии НРП у пациентов с ПОУГ как при использовании монофокальной, так и прогрессивной коррекции. Вместе с тем было отмечено, что у больных с глаукомой, использовавших монофокальную коррекцию на фоне достоверного подъема ВГД за три года наблюдения появились достоверные потери в толщине СНВС и КГКС. Таким образом, мы еще раз подтвердили то, что данные показатели более чувствительны к подъему уровня ВГД, даже при его соответствии давлению цели.

С учетом приведенных фактов на проблему достаточности гипотензивной терапии можно взглянуть с новой стороны. Гипотензивная терапия с использованием фиксированных и нефиксированных комбинаций в части случаев реализует весь свой потенциал, однако оказывается не адекватной уровню толерантного ВГД. При этом следует либо планировать лазерное или хирургическое лечение либо искать аддитивные немедикаментозные средства воздействия, позволяющие получить дополнительное снижение ВГД [8].

Ранние собственные исследования по оценке влияния прогрессивной очковой коррекции на показатели гидродинамики показали, что ее использование у пациентов с ПОУГ, получающих местную гипотен-

зивную терапию, приводит к дополнительному снижению ВГД в среднем на 2,6 мм рт. ст. [17]. Такое влияние прогрессивной коррекции на офтальмотонус является важным достижением, поскольку известно, что снижение ВГД даже на 1 мм рт. ст. уменьшает риск прогрессирования глаукомы на 19 % [18].

Временной период, в течение которого мы наблюдали наших пациентов с глаукомой, представляется достаточным для выявления возможных потерь в СНВС, КГКС и НРП. Исследования по данному вопросу свидетельствуют, что статистически значимые изменения у пациентов с ПОУГ всех вышеуказанных морфометрических параметров выявляются при динамическом наблюдении от одного года [2, 19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг ОКТ-параметров у лиц без глаукомы при использовании как монофокальной, так и прогрессивной очковой коррекции показал отсутствие достоверных изменений в их состоянии за трехлетний период наблюдения.

Отсутствие при долгосрочном наблюдении у пациентов с ПОУГ, применявших наряду с местной гипотензивной терапией прогрессивную очковую коррекцию, достоверной отрицательной динамики в таких показателях, как толщина СНВС и КГКС, а также площадь НРП позволяет заключить, что использование прогрессивной очковой коррекции обеспечивает опосредованное нейропротекторное действие, которое реализуется вследствие благоприятного влияния прогрессивной коррекции на аккомодативную регуляцию офтальмотонуса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме. Под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.

2. Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Новые морфометрические маркеры диагностики глаукомы. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2016;16(1):1–6.

3. Акопян В.С., Семенова Н.С., Филоненко И.В., Цысарь М.А. Оценка комплекса ганглиозных клеток сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология*. 2011;8(1):20–26.

4. Казанова С.Ю., Страхов В.В. Анализ темпов прогрессирования глаукомного процесса при различных вариантах несоблюдения комплаенса лечения. *Национальный журнал Глаукома*. 2016;15(2):74–83.

5. Страхов В.В., Ярцев А.В., Алексеев В.В. и др. Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(2):70–82.

6. Brubaker R.F. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 1996; 121(5):473–483.

7. Cockburn D.M. Does reduction of intraocular pressure (IOP) prevent visual field loss in glaucoma? *American Journal of Optometry and Physiological optics*. 1983;60(8):705–711.

8. Жаров, В.В., Бутолина О.Е., Лялин А.Н. Лечение глаукомы аппаратом «Визотроник МЗ» на фоне стандартной консервативной терапии. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2010;12:68–70.

9. Фокин В.П., Балалин С.В., Балалин А.С. Мобильное приложение для определения индивидуального внутриглазного давления у больных первичной открытоугольной глаукомой. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2017;4:46–48.

10. Кац М.Д., Куроедов А.В. Об оптимальных значениях «целевого» уровня внутриглазного давления. *Национальный журнал Глаукома*. 2022;21(3):72–84.

11. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная», 2020 г., дата размещения на сайте Минздрава 27.01.2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/96_1 (дата обращения: 18.03.2023).

12. Harwerth R.S., Wheat J.L. Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2008;246(2):305–314.

13. Prinz J., Walter P., Liu H., Prokosch V. The impact of aging on the function of retinal ganglion cells. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2024;241(2):162–169.

14. Зуева М.В., Арапиев М.У., Цапенко И.В. и др. Морфофункциональные особенности изменения ганглиозных клеток сетчатки при физиологическом старении и в ранней стадии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(1):36–34.

15. Calkins D.J. Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(14):37–41.

16. Гапонько О.В., Куроедов А.В., Городничий В.В. и др. Традиционные и современные морфометрические характеристики нейроретинального пояса в диагностике начальной стадии глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2018;17(3):3–14.

17. Гндоян И.А., Кузнецова Н.А., Деревянченко А.И. Опыт применения прогрессивной очковой коррекции у пациентов с аметропиями и первичной открытоугольной глаукомой. *Глаз*. 2019;1(125):6–13.

18. Chauchan B.C., Maikelberg F.S., Balaszi A.G. et al. Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2008;126 (8):1030–1036.

19. Курьшева Н.И., Трубилин В.Н., Шаталова Е.О., Лепешкина Л.В. Прогрессирование глаукомной оптиконейропатии: результаты многолетнего наблюдения. *Офтальмология*. 2019;16(1S):96–101.

20. Фенькова О.Г., Гусаревич О.Г., Фурсова А.Ж. Морфометрический контроль диска зрительного нерва при диспансерном наблюдении детей с врожденной глаукомой. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; 3(61):61–62.

REFERENCES

1. Egorov E.A. National Guide to Glaucoma. Ed. E.A. Egorov, V.P. Eriчева. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2019. 384 p. (In Russ.).

2. Gaponko O.V., Kuroedov A.V., Gorodnichiy V.V. et al. New morphometric diagnostic markers of glaucoma. *RMZh "Klinicheskaya oftal'mologiya" = RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2016;16(1):1–6. (In Russ.).

3. Akopyan V.S., Semenova N.S., Filonenko I.V., Tsysar M.A. Evaluation of ganglion cell complex measurement in primary open-angle glaucoma. *Oftal'mologiya = Ophthalmology in Russia*. 2011;8(1):20–26. (In Russ.).

4. Casanova S.Yu., Strakhov V.V. Analysis of glaucoma process progression rates depending on various treatment non-compliance scenarios. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma = National Journal glaucoma*. 2016;15(2):74–83. (In Russ.).

5. Strakhov V.V., Yartsev A.V., Alekseev V.V. et al. Structural and functional changes in the retinal layers in patients with primary glaucoma and possible means of retinoprotection. *Vestnik oftal'mologii = Russian Annals of Ophthalmology*. 2019;135 (2):70–82. (In Russ.).

6. Brubaker R.F. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 1996;121(5):473–483.

7. Cockburn D.M. Does reduction of intraocular pressure (IOP) prevent visual field loss in glaucoma? *American Journal of Optometry and Physiological optics*. 1983;60(8):705–711.

8. Zharov V.V., Butolina O.E., Lyalin A.N. Treatment of glaucoma by device "Vi sotronic MZ" with standard conservative therapy. *Vestnik Orenburgskogo gosuniversiteta = Bulletin of Orenburg State University*. 2010;12:68–70. (In Russ.).

9. Fokin V.P., Balalin S.V., Balalin A.S. Mobile application for determining of individual intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad = Point of view. East-West*. 2017;4:46–48. (In Russ.).
10. Katz M.D., Kuroedov A.V. On the optimal values of "target" intraocular pressure. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma = National Journal glaucoma*. 2022;21(3):72–84. (In Russ.).
11. Clinical guidelines "Glaucoma primary open-angle", 2020, date of posting on the website of the Ministry of Health of 27.01.2021. (In Russ.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/96_1 (accessed: 18.03.2023).
12. Harwerth R.S., Wheat J.L. Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2008;246(2):305–314.
13. Prinz J., Walter P., Liu H., Prokosch V. The impact of aging on the function of retinal ganglion cells. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2024;241(2):162–169.
14. Zueva M.V., Arapiev M.U., Tsapenko I.V. et al. Distinctive morphological and functional changes in retinal ganglion cells associated with normal aging and early stage of glaucoma. *Vestnik oftal'mologii = Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;132(1):36–42. (In Russ.).
15. Calkins D.J. Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(14):37–41.
16. Gaponko O.V., Kuroedov A.V., Gorodnichy V.V. et al. Traditional and modern morphometric characteristics of the neuroretinal rim in early glaucoma diagnosis. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma = National Journal glaucoma*. 2018;17(3):3–14. (In Russ.).
17. Gndoyan I.A., Kuznetsova N.A., Derevyanchenko A.I. Progressive spectacle correction in patients with ametropia and primary open-angle glaucoma. *Glaz = Eye*. 2019;1(125):6–13. (In Russ.).
18. Chauchan B.C., Maikelberg F.S., Balaszi A.G. et al. Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 2. Risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*. 2008;126 (8):1030–1036.
19. Kurysheva N.I., Trubilin V.N., Shatalova E.O., Lepeshkina Glaucoma optic neuropathy progression: the results of long-term follow-up. *Oftal'mologiya = Ophthalmology*. 2019;16(1S):96–101. (In Russ.).
20. Fenkova O.G., Gusarevich O.G., Fursova A.J. Morphometric control of disk of optic nerve in children with developmental glaucoma in regular medical check-up. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2015; 3(61):61–62. (In Russ.).

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

Информация об авторах

И.А. Гндоян – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ irina.gndoyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7581-9473>

Н.А. Кузнецова – аспирант кафедры офтальмологии Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; natalialikont@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2281-5625>

Л.Б. Куштарева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kushli78@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9443-2210>

Статья поступила в редакцию 13.04.2024; одобрена после рецензирования 23.07.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

I.A. Gndoyan – MD, Associate Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ irina.gndoyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7581-9473>

N.A. Kuznetsova – Postgraduate student of the Department of Ophthalmology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; natalialikont@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2281-5625>

L.B. Kushtareva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kushli78@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9443-2210>

The article was submitted 13.04.2024; approved after reviewing 23.07.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Закономерности вариабельности анатомического строения левого предсердия у лиц различных типов телосложения

Е.А. Каракозова¹✉, Е.В. Чаплыгина¹, И.А. Абоян², С.М. Пакус², Д.А. Каракозов², Н.А. Корниенко¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Для кардиохирургов и аритмологов особый интерес представляют устья легочных вен, которые являются местом образования триггерных очагов при развитии фибрилляции предсердий. Данные о вариабельности анатомического строения левого предсердия немногочисленны и зачастую носят противоречивый характер, что обуславливает актуальность изучения вариабельности строения левого предсердия в аспекте конституциональной анатомии. **Цель исследования:** установить закономерности вариабельности строения левого предсердия с учетом типа телосложения. **Материалы и методы исследования.** Исследование основано на анализе результатов МСКТ сердца с контрастным усилением 105 условно здоровых лиц. **Результаты.** Анализируя полученные данные о типах впадения легочных вен (ЛВ) в левое предсердие (ЛП), установили, что у лиц всех типов телосложения впадение в полость ЛП 4-устьев легочных вен встречается в наибольшем проценте случаев. При этом среди обследуемых лиц выявлено 7 вариантов анатомического строения ЛП с различной частотой встречаемости: 1) типичное впадение ЛВ в сочетании с овальной формой устья ушка ЛП; 2) типичное впадение ЛВ в сочетании с круглой формой устья ушка ЛП; 3) впадение ЛВ общим коллектором с левой стороны в сочетании с круглой формой устья ушка ЛП; 4) впадение ЛВ общим коллектором с обеих сторон в сочетании с овальной формой устья ушка ЛП; 5) впадение ЛВ общим коллектором с обеих сторон в сочетании с круглой формой устья ушка ЛП; 6) типичное впадение ЛВ в сочетании с добавочной легочной веной и овальной формой устья ушка ЛП; 7) типичное впадение ЛВ в сочетании с добавочной легочной веной и круглой формой устья ушка.

Ключевые слова: сердце, левое предсердие, легочные вены, тип телосложения, ушко левого предсердия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Regularities of variability in the anatomical structure of the left atrium in persons of different body types

E.A. Karakozova¹✉, E.V. Chaplygina¹, I.A. Aboyan², S.M. Pacus², D.A. Karakozov², N.A. Kornienko¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Clinical Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Attention of cardiac surgeons and arrhythmologists are the ostia of the pulmonary veins, which are the place of the formation of trigger points during the development of atrial fibrillation. Data on the variability of the anatomical structure of the left atrium are scarce and are often contradictory, which makes it relevant to study the variability of the structure of the left atrium in the aspect of constitutional anatomy. **Purpose of the study:** to establish patterns of variability in the structure of the left atrium, taking into account body type. **Materials and methods:** The study is based on an analysis of the results of contrast-enhanced MSCT of the heart in 105 apparently healthy individuals. **Results:** Analyzing the data obtained on the types of confluence of the pulmonary veins (PV) into the left atrium, it was found that in individuals of all body types, the flow of the 4-ostia pulmonary veins into the cavity of the left vertex occurs in the largest percentage of cases. Among the examined individuals, the following 7 variants of the anatomical structure of the left atrium with different frequencies of occurrence were identified: 1) typical confluence of the PV in combination with the oval shape of the orifice of the left appendage; 2) typical confluence of the PV in combination with the round shape of the mouth of the left atrium (LA) appendage; 3) confluence of the PV with a common collector on the left side in combination with the round shape of the mouth of the LA appendage; 4) confluence of the PV with a common collector on both sides in combination with the oval shape of the mouth of the LA appendage; 5) confluence of the PV with a common collector on both sides in combination with the round shape of the mouth of the LA appendage; 6) typical confluence of the PV in combination with the accessory pulmonary vein and the oval shape of the orifice of the LA appendage; 7) typical confluence of the PV in combination with the accessory pulmonary vein and the round shape of the auricle.

Keywords: heart, left atrium, pulmonary veins, body type, left atrial appendage

Актуальность. В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы представляют важнейшую проблему для здравоохранения Российской Федерации, так как являются доминирующими в структуре общей заболеваемости и смертности в различных возрастных группах населения [1]. Для оценки

уровня здоровья и физического состояния при индивидуализации подхода к здоровому и больному человеку на этапе первичной диагностики может быть использован метод конституционального анализа, который позволяет выявлять принадлежность индивидуума к различным конституциональным типам (соматотипам) [2]. К сожалению, в настоящее время конституциональная анатомия, дающая информацию о вариативности строения тела человека в зависимости от его морфологических особенностей, недостаточно сопряжена с клинической медициной [3].

Конечно, имеется большое количество литературы, посвященной строению сердца, но значительное количество исследований выполнено в патологоанатомическом ключе по вопросам морфологических изменений сердца при заболеваниях сердечно-сосудистой и пороках развития [4]. При этом среди заболеваний сердца одной из наиболее часто встречаемой патологией является группа заболеваний, протекающих с нарушением сердечного ритма, характеризующихся изменением проводимости и возбудимости миокарда предсердий и желудочков сердца. В связи с чем не ослабевает интерес к изучению анатомии сердца в аспекте электрофизиологии [5].

Для кардиохирургов и аритмологов особый интерес представляют устья легочных вен (ЛВ), при радиочастотной абляции в данной области, сердечно-сосудистые хирурги нередко сталкиваются с анатомической вариативностью, что может осложнить ход оперативного вмешательства и поставить под угрозу жизнь пациента [6]. В результате хаотического сокращения миокарда предсердий происходит увеличение вероятности образования тромботических масс в ушке ЛП. Выполняя профилактические мероприятия по установке окклюдеров в ушко левого предсердия, которое имеет различные размеры и форму [7], кардиохирурги сталкиваются с трудностью подбора диаметра окклюдера, стоимость которого даже по современным меркам велика, что не оставляет хирургу права на ошибку.

В доступной отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют сведения о морфометрических параметрах ушка левого предсердия сердца человека в связи с типом телосложения [8], что обуславливает актуальность изучения вариативности строения левого предсердия в аспекте конституциональной анатомии [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить закономерности вариативности строения левого предсердия с учетом типа телосложения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре нормальной анатомии РостГМУ в виде проспективного анализа данных условно здоровых лиц с последующей

оценкой полученных результатов. Исследование основано на анализе результатов МСКТ сердца с контрастным усилением 105 условно здоровых лиц, проходивших обследование на базе ГБУ РО Клинико-диагностического центра «Здоровье» с 2020–2022 год. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета (ЛЭК) Ростовского государственного медицинского университета (№ 19/14 от 11.12.2014 г.). Определение типа телосложения выполнено по методике W.L. Rees – H.J. Eysenck.

Критерии включения в исследование: отсутствие легочной и сердечной патологии в анамнезе, отсутствие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), *отсутствие лабораторных изменений*, отсутствие ишемических и аритмических изменений, *отсутствие патологии клапанного аппарата и гипертрофии миокарда, адекватное заполнение полостей сердца контрастным веществом*. Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет, беременность, отказ от участия в научном исследовании. На основании критериев включения(исключения) была сформирована база данных обследуемых для последующего анализа и обработки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно цели исследования по определению вариантной анатомии левого предсердия, проведен статистический анализ данных компьютерной томографии сердца 105 обследуемых лиц. Анализируя полученные данные, выявили 8 возможных типов анатомического строения левого предсердия, которые представлены в таблице. При этом впадение ЛВ общим коллектором слева в сочетании с овальной формой ушка ЛП в данном исследовании не встречается.

Анатомические варианты впадения легочных вен и их формы ушка левого предсердия по данным МСКТ

Анатомический вариант		Абс. (n = 105)
Вариант впадения легочных вен	Форма устья ушка левого предсердия	
Типичное впадение	овальное	33
Типичное впадение	круглое	45
Общий коллектор легочных вен слева	овальное	0
Общий коллектор легочных вен слева	круглое	9
Общий коллектор легочных вен с обеих сторон	овальное	2
Общий коллектор легочных вен с обеих сторон	круглое	3
Добавочная легочная вена	овальное	9
Добавочная легочная вена	круглое	4

При изучении частоты встречаемости различных вариантов анатомического строения левого предсердия у обследуемых лиц выявлено, что наиболее часто встречающимся вариантом строения являлось типичное впадение легочных вен в сочетании с круглой формой устья ушка в 42,9 % случаев, вторым по частоте встречаемости явилось сочетание типичного впадения легочных вен с овальным устьем ушка левого предсердия – 31,4 %, общий коллектор легочных вен слева в сочетании с круглым устьем ушка ЛПП и вариант с добавочной легочной венной и овальным устьем ушка левого предсердия встречались в 8,6 % случаев соответственно, добавочная легочная вена и устье круглой формы ушка левого предсердия выявлены у 3,8 % обследуемых лиц. В 2,9 % случаев выявлено наличие общего коллектора легочных вен с обеих сторон в сочетании с круглым устьем ушка ЛПП, одним из редких вариантов анатомического строения является общий коллектор легочных вен с обеих сторон с овальным устьем ушка ЛПП – 1,9 % случаев. В ходе исследования сочетание общего коллектора впадения легочных вен слева с овальной формой устья ушка ЛПП не встречено. Данные о частоте встречаемости различных вариантов формы ушка левого предсердия и варианта впадения легочных вен среди всех обследуемых лиц отображены на рис. 1.

При анализе выборки по типу телосложения обследуемых лиц установлено, что количество лиц пикнического типа телосложения составило 38, нормостенического – 37 и астенического – 30 соответственно (рис. 2).

При определении взаимосвязи типа телосложения анатомического строения ЛПП у обследуемых лиц пикнического типа типичное впадение ЛВ и круглая форма устья ушка ЛПП выявлена в 57,9 % случаев ($p = 0,033$), а типичное впадение легочных вен и овальная форма устья ушка ЛПП встречалась в ходе проведения исследования в 23,7 % случаев ($p = 0,35$). Общий коллектор легочной вены в сочетании с круглой формой устья ушка ЛПП встречался в 15,8 % случаев ($p = 0,132$), наиболее редким вариантом анатомического строения ЛПП являлось сочетание круглой формы устья ушка ЛПП с добавочной легочной венной, которое встречалось в 2,6 % случаев ($p = 0,202$).

При оценке обследуемых нормостенического типа телосложения выявлено аналогичное с пикническим типом преобладание типичного впадения легочных вен и круглой формой устья ушка ЛПП, которая встречалась в 40,5 % случаев ($p = 0,033$), а сочетание типичного впадения ЛВ и овальной формы устья ушка ЛПП – в 32,4 % соответственно ($p = 0,35$). В 8,1 % случаев выявлено сочетание добавочной легочной вены с круглой формой ушка ЛПП ($p = 0,202$). Общий коллектор легочных вен слева в сочетании с круглым устьем ушка ЛПП и вариант с общим коллектором впадения ЛВ с обеих сторон и овальной формой устья ушка левого предсердия встречались в 5,4 % случаев

соответственно ($p = 0,132$ и $p = 0,154$), также в 5,4 % случаев встречалось сочетание добавочной легочной вены с овальной формой устья ушка ЛПП ($p = 0,002$). Наиболее редким вариантом анатомического строения у лиц нормостенического типа телосложения явился вариант сочетания общего коллектора ЛВ с круглой формой устья ушка ЛВ (2,7 %) ($p = 0,261$).

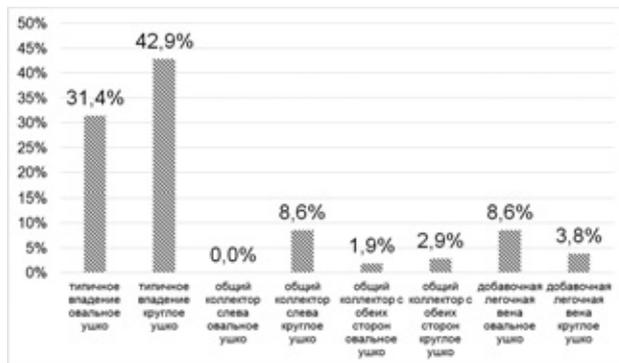


Рис. 1. Частота встречаемости различных вариантов анатомического строения левого предсердия, полученные при МСКТ, среди всех обследуемых

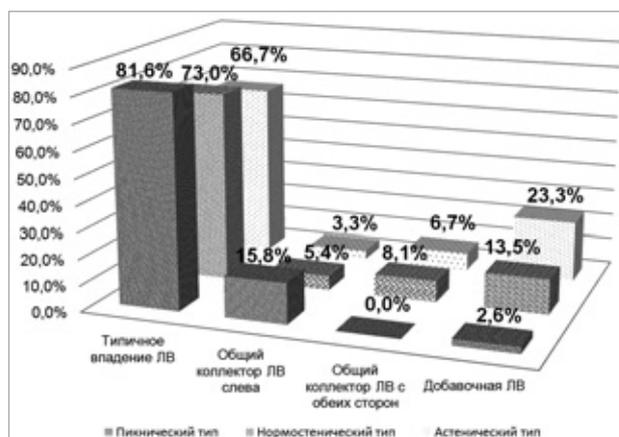


Рис. 2. Анатомический вариант впадения в зависимости от типа телосложения, $p = 0,043$ критерий χ^2 -Пирсона

В ходе статистического анализа группы обследуемых астенического типа телосложения наиболее частым вариантом, в отличие от других типов телосложения, являлось типичное впадение легочных вен и наличие овальной формы устья ушка ЛПП в 40,0 % случаев ($p = 0,35$). Вторым по частоте встречаемости у лиц астенического типа телосложения явилось наличие типичного впадения легочных вен и круглой формы устья ушка ЛПП в 26,7 % случаев ($p = 0,033$), отличительной особенностью лиц данного типа телосложения является большое количество (23,3 %) случаев сочетания добавочной легочной вены с овальной формой устья ушка ЛПП ($p = 0,002$). Общий коллектор впадения ЛВ с обеих сторон и круглой формой устья

ушка левого предсердия встречались в 6,7 % случаев ($p = 0,261$), редко встречающимся вариантом анатомического строения у лиц астенического типа телосложения является сочетание общего коллектора легочных вен слева и круглого устья ушка ЛП – 3,3 % ($p = 0,132$).

Одним из оцениваемых в ходе исследования параметров анатомического строения ЛП являлось изучение взаимосвязи между типом впадения ЛВ и типом телосложения. При оценке взаимосвязи вариантов впадения ЛВ и типов телосложения выявлено, что у лиц пикнического типа телосложения преобладает типичный вариант впадения ЛВ, который встречался в 81,6 % ($p = 0,515$) случаев, вариант с общим коллектором ЛВ слева встречался в 15,8 % случаев ($p = 0,353$), анатомический вариант впадения добавочной ЛВ встретился в 2,6 % случаев ($p = 0,422$), вариант впадения ЛВ общим коллектором с обеих сторон при проведении анализа полученных данных не выявлен. У лиц нормостенического типа телосложения также преобладал типичный вариант впадения ЛВ 73,0 % ($p = 0,515$) случаев, при этом анатомический вариант впадения добавочной ЛВ встретился в 13,5 % случаев ($p = 0,422$), следует отметить, что вариант впадения ЛВ общим коллектором с обеих сторон выявлен в 8,1 % случаев ($p = 0,217$), наиболее редким вариантом впадения являлся общий коллектор ЛВ слева, который встречался в 5,4 % случаев ($p = 0,353$). В ходе анализа базы данных у лиц астенического типа телосложения, как и у лиц других типов телосложения, преобладал типичный вариант впадения ЛВ – 66,7 % ($p = 0,515$) случаев, вторым по частоте встречаемости установлен вариант впадения добавочной ЛВ 23,3 % случаев ($p = 0,422$), вариант впадения ЛВ общим коллектором с обеих сторон встречался в 6,7 % случаев ($p = 0,217$), наименее часто встречающимся вариантом впадения являлся общий коллектор ЛВ слева, который встречался в 3,3 % случаев ($p = 0,353$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе варибельности анатомического строения левого предсердия у лиц различных типов телосложения, определенного по методу L. Rees – H.J. Eysenck установлено, что тип телосложения имеет достоверную корреляционную взаимосвязь с вариантами анатомического строения ЛП. Среди обследуемых лиц выявлено 7 вариантов анатомического строения ЛП с различной частотой встречаемости, причем возможный вариант анатомического строения сочетания в виде впадения ЛВ общим коллектором с левой стороны и овальной формой устья ушка ЛП не выявлен. Таким образом, установлены закономерности варибельности анатомического строения левого предсердия у лиц различных типов телосложения, что необходимо учитывать в клинической практике при планировании хирургических вмешательств.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Карпова А.А. Клинико-патоморфологический, поляризационно-микроскопический и иммуногистохимический анализ миокарда при коронарном атеросклерозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2014. 28 с.
2. Чаплыгина Е.В., Каплунова О.А., Корниенко А.А. и др. Анатомическая варибельность легочных вен по данным, полученным с использованием электроанатомической навигационной системы CARTOXP. *Однораловские морфологические чтения: Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием*. Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2021. С. 186–189.
3. Пашкова И.Г., Гайворонский И.В., Никитюк Д.Б. Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека. СПб.: СпецЛит, 2019. 159 с.
4. Старчик Д.А. Морфологические и конституционные особенности сердца с учетом антропометрического статуса и физического развития женщин зрелого и пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016. 49 с.
5. Barbero U., Ho S. Anatomy of the atria. A road map to the left atrial appendage. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2017;28:347–354.
6. Жигалкович А.С. Хирургическая изоляция ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий: анализ проблемы. *Анналы аритмологии*. 2018;15(22):79–82.
7. Савина А.А., Фейгинова С.И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации 2007–2019 гг. *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»*. 2021;67(2):1. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1.
8. Masci A., Barone L., Dedè L. et al. The impact of left atrium appendage morphology on stroke risk assessment in atrial fibrillation: a computational fluid dynamics study. *Frontiers in physiology*. 2019;9:1–11.
9. Polaczek M., Szaro P., Baranska I. et al. Morphology and morphometry of pulmonary veins and the left atrium in multi-slice computed tomography. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2019;41:721–730. doi: 10.1007/s00276-019-02210-1.

REFERENCES

1. Karpova A.A. Clinical, pathomorphological, polarization microscopic and immunohistochemical analysis of the myocardium in coronary atherosclerosis. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. Novosibirsk, 2014. 28 p. (In Russ.).
2. Chaplygina E.V., Kaplunova O.A., Kornienko A.A. et al. Anatomical variability of the pulmonary veins according to data obtained using the electroanatomical navigation system CARTOXP. *Odnorolovskie morfologicheskie chteniya: Materialy Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem = Odnorolovsky morphological readings: Proceedings of the All-Russian scientific conference with international participation*. Voronezh, The Scientific Book publishing house, 2021:186–189. (In Russ.).

3. Pashkova I.G., Gaivoronsky I.V., Nikityuk D.B. Somatotype and component composition of the body of an adult. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2019. 159 p. (In Russ.).

4. Starchik D.A. Morphological and constitutional features of the heart, taking into account the anthropometric status and physical development of mature and elderly women. Dissertation abstract of the Candidate of Medical Sciences. St. Petersburg, 2016. 49 p. (In Russ.).

5. Barbero U., Ho S. Anatomy of the atria. A road map to the left atrial appendage. *Herzschrittmachertherapie & Elektro-physiologie*. 2017;28:347–354.

6. Zhigalkovich A.S. Surgical isolation of the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation: problem analysis. *Annaly aritmologii*. 2018;15(22):79–82. (In Russ.).

7. Savina A.A., Feiginova S.I. Dynamics of Incidence of Diseases of the Circulatory System of the Adult Population of the Russian Federation 2007–2019. *Elektronnyi nauchnyi zhurnal "Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya" = Social Aspects of Population Health*. 2021;67(2):1. (In Russ.) doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1.

8. Masci A., Barone L., Dedè L. et al. The impact of left atrium appendage morphology on stroke risk assessment in atrial fibrillation: a computational fluid dynamics study. *Frontiers in physiology*. 2019;9:1–11.

9. Polaczek M., Szaro P., Baranska I. et al. Morphology and morphometry of pulmonary veins and the left atrium in multi-slice computed tomography. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2019;41:721–730. doi: 10.1007/s00276-019-02210-1.

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

Информация об авторах

Елена Андреевна Каракозова – аспирант, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ✉ karakozovae01@mail.ru

Елена Викторовна Чаплыгина – доктор медицинских наук, профессор, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ev.chaplygina@yandex.ru

Игорь Артемович Абоян – доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия; kdc@center-zdorovie.ru

Сергей Михайлович Пакус – кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии, Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия; kdc@center-zdorovie.ru

Дмитрий Александрович Каракозов – врач отделения кардиохирургии, Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия; diman_m20@mail.ru

Наталья Александровна Корниенко – кандидат медицинских наук, доцент, Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия; kornienko80@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 11.02.2024; одобрена после рецензирования 18.05.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Elena A. Karakozova – Postgraduate student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ✉ karakozovae01@mail.ru

Elena V. Chaplygina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ev.chaplygina@yandex.ru

Igor A. Aboyan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician, Clinical Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; kdc@center-zdorovie.ru

Sergey M. Pakus – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Oncurology, Clinical Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; kdc@center-zdorovie.ru

Dmitry A. Karakozov – doctor of the Department of Cardiac Surgery, Clinical Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; diman_m20@mail.ru

Natalia A. Kornienko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Clinical Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia; kornienko80@yandex.ru

The article was submitted 11.02.2024; approved after reviewing 18.05.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Разработка прототипа модульного биопринтера экструзионного типа**С.В. Кравченко^{1,2}**, **А.И. Трофименко^{1,3,4}**, **И.В. Сухно²**, **В.Ю. Бузько^{2,5}**, **А.Н. Гнеуш²**¹ Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия² Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, Краснодар, Россия³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия⁴ Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Россия⁵ Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия

Аннотация. Введение. Цель данной работы – разработка прототипа модульного биопринтера экструзионного типа, способного выполнять двух- и трехмерную печать гидрогелями на основе биополимеров природного происхождения. **Материалы и методы.** Биопринтер использует Декартову систему координат, печатающая головка подвижна по осям Y и Z, платформа для печати – по оси X и оборудована системой охлаждения. Выполнялась печать конструктов из 3 типов гелей: на основе желатина с добавлением ксантановой камеди в различных концентрациях; на основе комбинации желатина и альгината натрия; на основе желатина и ксантановой камеди с добавлением углеродных нанотрубок. **Результаты.** Полученные конструкты из различных гелей соответствовали структуре, определенной их цифровыми моделями. **Выводы.** Разработанная система позволяет выполнять двух- и трехмерную печать гидрогелями на основе желатина, альгината натрия, в том числе содержащих углеродные нанотрубки и/или ксантановую камедь для широкого круга экспериментальных задач.

Ключевые слова: биопринтер, 3D-биопечать, биопечать, биофабрикация, гидрогель, желатин, альгинат натрия, био-чернила, углеродные нанотрубки

Development of modular extrusion bioprinter prototype**S.V. Kravchenko^{1,2}**, **A.I. Trofimenko^{1,3,4}**, **I.V. Sukhno²**, **V.Yu. Buz'ko^{2,5}**, **A.N. Gneush²**¹ Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia² Kuban State Agrarian University named after I. T. Trubilin, Krasnodar, Russia³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia⁴ Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia⁵ Kuban State University, Krasnodar, Russia

Abstract. Introduction: The aim of this work was to develop a prototype of a modular extrusion bioprinter capable of performing 2D and 3D printing with hydrogels based on sodium alginate and gelatin. **Materials and methods:** The bioprinter uses Cartesian coordinate system, the print head is movable in Y and Z axes, the printing platform is in X axis and equipped with cooling system. Constructs were printed with 3 types of gels: based on gelatin with the addition various concentrations of xanthan gum; based on combination of gelatin and sodium alginate; based on gelatin and xanthan gum with the addition of carbon nanotubes. **Results:** The constructs from various gels corresponded to the structure determined by their digital models. **Conclusions:** The developed system allows performing 2D and 3D printing with gels based on gelatin, sodium alginate, including those containing carbon nanotubes and/or xanthan gum for a wide range of experimental tasks.

Keywords: bioprinter, 3D-bioprinting, bioprinting, biofabrication, hydrogel, gelatin, sodium alginate, bioinks, carbon nanotubes

Технологии биопечати, или биопринтинга (англ. *bioprinting*), позволяют из живых клеток, биополимеров и иных материалов биологического и небологического происхождения создавать аддитивным способом биоинженерные структуры с заданной двух- или трехмерной пространственной организацией [1, 2]. Потенциал применения биопринтинга достаточно широк и включает в себя область регенеративной медицины и тканевой инженерии (восстановление поврежденных органов и

тканей путем замены на биоискусственные системы, состоящие из каркаса на основе биосовместимых материалов и живых клеток) [3]. Например, известны эксперименты по биопечати тканеинженерных роговиц, которые в перспективе могли бы использоваться вместо донорского материала [4]. В сфере фундаментальных исследований актуальной задачей является создание биопечатных тканеинженерных конструкций, органоидов, микрофлюидных чипов, которые могут применяться

для моделирования физиологических и патологических процессов, а также фармакологического скрининга [5, 6]. Пример – скрининг нейропротекторных препаратов, моделирование гематоретинальных барьеров и т. д. [6]. Печать биосовместимыми токопроводящими гидрогелями представляет интерес в сфере нейропротезирования и инвазивных нейромашинных интерфейсов. В данном направлении работы ведутся в направлении создания гибких мультиэлектродных матриц и иных электронных устройств, которые могут быть имплантированы в центральную и периферическую нервную систему [7]. Еще одним перспективным направлением биопечати является создание биогибридных роботизированных систем – актуаторов и роботов, содержащих в себе живые клетки и ткани либо полностью состоящих из них [5, 8].

Для биопринтинга применяются содержащие и не содержащие клетки биочернила различных составов. В качестве основы для биочернил могут быть использованы такие материалы, как желатин, коллаген, альгинат натрия, хитозан, гиалуроновая кислота, фибрин и другие в различных сочетаниях. Из вышеперечисленных биоматериалов отдельно стоит выделить альгинат натрия и желатин, часто применяемые в сочетании друг с другом. Альгинат натрия – представляет собой полисахарид образованный, остатками β -D-маннуриновой и α -L-гулуриновой кислот. Альгинат натрия, производимый из бурых водорослей, обладает невысокой стоимостью, низкой иммуногенностью и цитотоксичностью, достаточно высокой пористостью и проницаемостью для кислорода и питательных веществ, а также широкими возможностями для химической модификации. Возможно получение альгинатных гидрогелей, обладающих механическими свойствами, сходными с таковыми у внеклеточного матрикса, однако, при этом, в структуре альгината отсутствуют адгезивные последовательности, необходимые для нормального прикрепления клеток [6, 9]. Реологические свойства растворов альгината сильно зависят от концентрации и в случае чистого раствора альгината не являются оптимальными для трехмерной печати из-за растекания конструктов, из чего следует необходимость комбинирования альгината с другими материалами либо его модификации [10]. Желатин, получаемый путем частичного гидролиза коллагена, представляет собой короткие полипептидные цепочки. Обладая биосовместимостью, низкой иммуногенностью и сходством с экстраклеточным матриксом, желатин также имеет адгезивные RGD-последовательности. Вязкость желатина зависит от температуры: при охлаждении ниже 30 °C происходит гелеобразование [9].

Среди технологий биопечати в наибольшей степени распространена экструзионная, основанная на непрерывной подаче материала под давлением,

создаваемым при помощи поршня, сжатого воздуха или специального шнека. Экструзионные биопринтеры обладают оптимальным сочетанием характеристик, позволяют осуществлять печать гидрогелями различной вязкости и с большой плотностью клеток (более 10^8 клеток/мл). Также возможна печать достаточно крупных по своим размерам структур (сантиметрового порядка) [11].

Актуальной задачей становится разработка недорогого и простого по конструкции экструзионного биопринтера для широкого круга экспериментальных задач, способного выполнять двухмерную и трехмерную печать гидрогелями на основе наиболее распространенных биополимеров, таких как желатин и альгинат натрия.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка прототипа модульного биопринтера экструзионного типа, способного выполнять двухмерную и трехмерную печать гидрогелями на основе биополимеров природного происхождения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Биопринтер использует Декартову систему координат. Основание биопринтера, крепления двигателей и печатных плат и ряд других элементов механической части изготовлены методом 3D-печати из ABS-пластика. Кроме того, применены металлические направляющие с линейными подшипниками в подвижных узлах, совершающих линейные перемещения. Печатающая головка подвижна по осям Y и Z, платформа для печати – по оси X. Для перемещения по осям печатающей головки и подвижной платформы использовались шаговые двигатели NEMA 17 с драйверами A4988. В качестве контроллера использован модуль управления 3D-принтерами, основанный на Arduino Mega и RAMPS с модифицированной прошивкой Marlin.

Подача и дозирование биочернил осуществлялись с помощью экструзионной системы поршневого типа, выполненной в виде отдельного модуля шприцевого насоса, закрепленного на специальном штативе. Поршень шприцевого насоса также приводится в движение шаговым двигателем. Печатающая головка имеет специальное крепление для сменных форсунок, изготавливаемых на основе канюль разных диаметров, соединяемых со шприцевым насосом посредством тонкого ПВХ шланга. Исполнение шприцевого насоса в виде отдельного выносного модуля делает систему более гибкой, позволяя впоследствии выполнить замену шприцевого насоса на систему подачи и дозирования биочернил другого типа, если это будет требоваться протоколом эксперимента.

Подвижная платформа биопринтера имеет систему охлаждения на основе термоэлектрического элемента Пельтье, для отведения лишнего тепла от которого

применена система водяного охлаждения. Радиатор, резервуар с охлаждающей жидкостью и насос системы охлаждения смонтированы в отдельном корпусе.

Для управления работой биопринтера и генерации G-кода используется программное обеспечение UltiMaker Cura версии 5.2.2 со специально разработанными профилями для печати гидрогелями [12]. Компьютер с необходимым программным обеспечением и биопринтер соединялись USB-кабелем.

Для приготовления биочернил и экспериментов с ними использовались следующие материалы: 0,01 М фосфатно-солевой буфер (PBS) с pH 7,4 (ООО «Эко-Сервис», Россия); ксантановая камедь и альгинат натрия в виде порошка (Китай); желатин типа А, прочностью 220 блум (Россия); многослойные углеродные нанотрубки внутренним диаметром 3–5 нм, внешним диаметром 8–15 нм и длиной 3–12 мкм (Китай); водный раствор кальция глюконата 100 мг/мл (ООО «Трим», Россия); краситель «Красный очаровательный АС» (Allura Red AC) (Россия).

Приготовлены биочернила следующих типов: I – на основе желатина с добавлением ксантановой камеди в качестве загустителя [13]; II – на основе желатина и альгината натрия; III – на основе желатина и ксантановой камеди с добавлением углеродных нанотрубок.

Биочернила I типа, представленные 6 вариантами, были приготовлены на основе PBS и содержали

4 % желатина и разные концентрации ксантановой камеди: 0 (без добавления); 0,3; 0,5; 1; 1,5 и 2 %. Биочернила II типа также готовились на PBS и содержали 2 % желатина и 3,8 % альгината натрия. Биочернила III типа имели в своем составе 2 % желатина, 1,3 % ксантановой камеди и 7 % углеродных нанотрубок. Для лучшей визуализации печатаемых конструктов в состав всех перечисленных рецептов биочернил включен краситель «Красный очаровательный АС».

При подготовке к биопечати шприц с предварительно нагретыми до 40 °С биочернилами загружали в систему экструдирования, затем биопринтеру передавалась команда подачи материала для заполнения шланга и печатающей форсунки биочернилами и вывода оставшегося воздуха из системы. Если предполагается печать биочернилами, содержащими желатин или иные полимеры, вязкость которых зависит от температуры, перед началом всех манипуляций по подготовке системы к печати необходимо включить охлаждение платформы (до 0 °С).

Гидрогелями I типа (желатин и желатин с добавлением ксантановой камеди в различных концентрациях) осуществлялась печать многослойной трехмерной конструкции в виде квадратной решетки со стороной всей конструкции 13,5 мм, разделенной на 4 ячейки, и имеющей высоту 4 мм, с шириной линий самой решетки 2 мм (рис. 1 А).

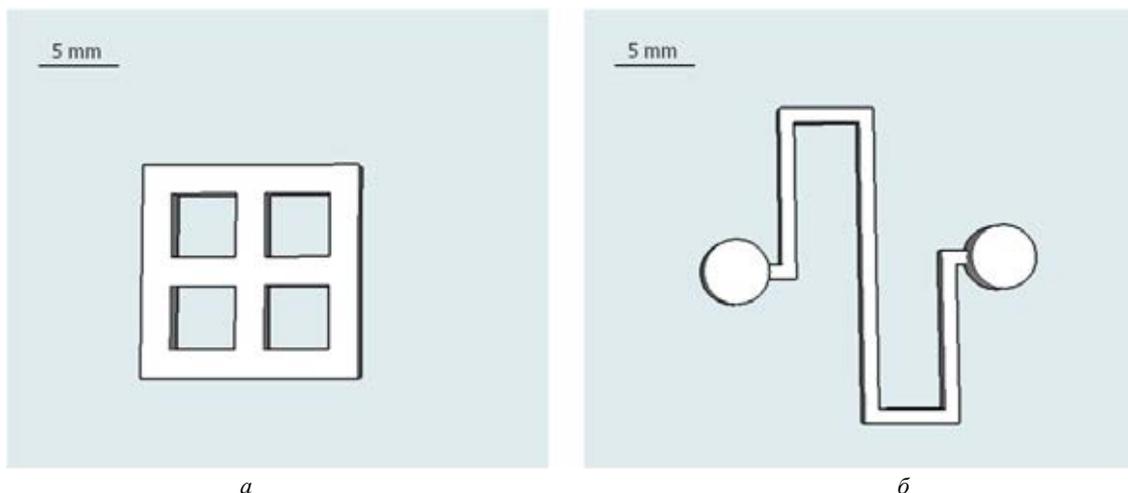


Рис. 1. Компьютерные 3D-модели печатаемых конструктов:

А – конструкция в виде квадратной решетки со стороной 13,5 мм для печати биочернилами I (на основе желатина и ксантановой камеди) и II (на основе желатина и альгината натрия) типов; Б – паттерн в виде зигзагообразной прямоугольно изогнутой линии с приподнятыми площадками на концах для печати биочернилами III типа, содержащими углеродные нанотрубки

Сразу после процесса печати образец фотографировали. Проводили оценку соответствия геометрической формы напечатанного конструкта его цифровой модели, наличие ошибок и дефектов печати.

Биочернилами II типа, содержащими альгинат натрия, по аналогичному протоколу осуществлялась печать той же структуры, что и биочернилами I типа для

оценки возможности использования разработанного биопринтера с биоматериалами, содержащими альгинат натрия. После процесса печати конструкты из биочернил II типа подвергались «полимеризации» путем нанесения раствора глюконата кальция. Биочернилами III типа, содержащими углеродные нанотрубки, печатался паттерн в виде зигзагообразной прямоугольно изогнутой линии

с приподнятыми площадками на концах (рис. 1 Б). Данный паттерн воспроизводит такие элементы, как токопроводящие дорожки и контактные/электродные площадки в составе различных имплантов, предназначенных для регистрации биоэлектрической активности возбудимых тканей либо их стимуляции [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнена печать трехмерных конструктов чистым желатином и растворами, содержащими желатин и ксантановую камедь в различных концентрациях (биочернила I типа). Хотя охлаждение платформы препятствовало растеканию биочернил, благодаря переходу желатина в состояние геля, концентрация ксантановой камеди оказывала значительное влияние на результаты печати. В случае чистого раствора желатина, только 1-й слой геометрически соответствовал таковому

у цифровой модели конструкта. Уже со второго слоя при печати раствором желатина происходило собирание биочернил в капли на углах печатаемого конструкта, что приводило к серьезным искажениям (рис. 2 А). При печати составами с концентрацией ксантановой камеди 0,3 % (рис. 2 Б) и 0,5 % (рис. 2 В) наблюдались аналогичные эффекты. В образце с 1 % (рис. 2 Г) ксантановой камеди подобные эффекты были минимальны и затрагивали лишь последний слой. Образцы биочернил, содержащие 1,5 % (рис. 2 Д) и 2 % (рис. 2 Е) ксантановой камеди, позволяли печатать объекты уже с достаточной степенью точности – не наблюдалось накопление материала на углах конструкта, до самого последнего слоя сохранялась непрерывность печати. Таким образом, испытанный прототип биопринтера может использоваться с биочернилами, на основе желатина и ксантановой камеди, что возможно благодаря наличию системы охлаждения платформы для печати.

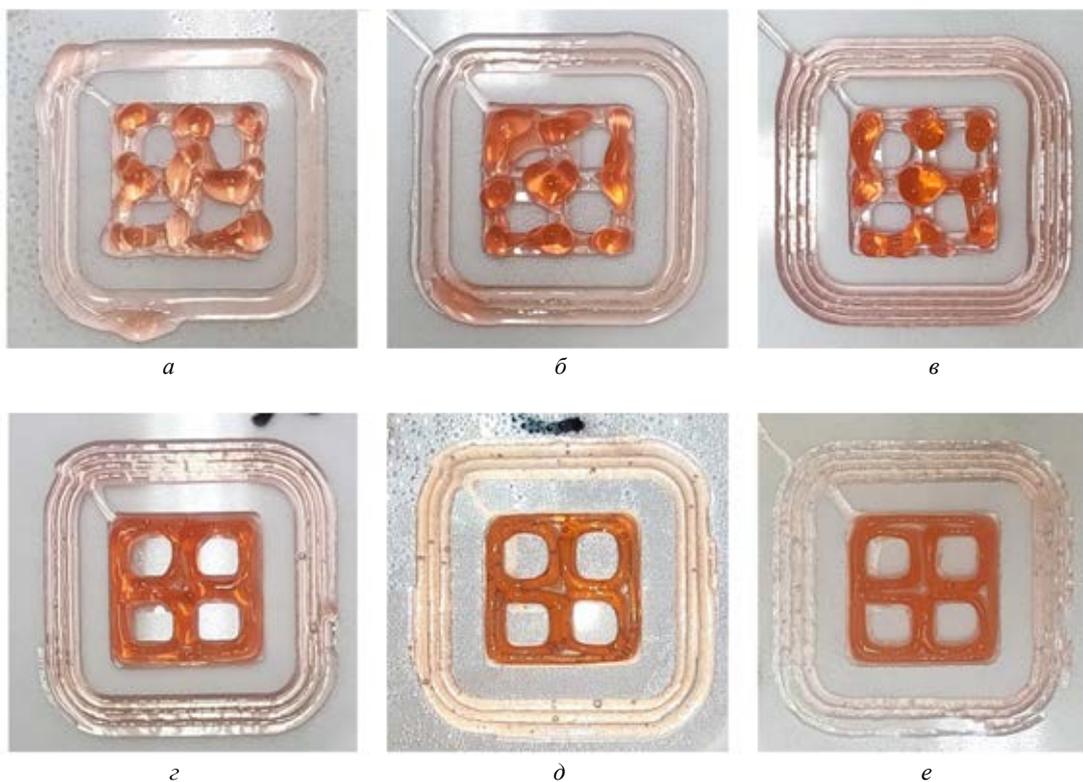


Рис. 2. Конструкты, напечатанные образцами биочернил I типа на основе желатина:

А – желатин 4 % без добавления ксантановой камеди; Б – содержащие 4 % желатина и 0,3 % ксантановой камеди; В – 4 % желатина и 0,5 % ксантановой камеди; Г – 4 % желатина и 1 % ксантановой камеди; Д – 4 % желатина и 1,5 % ксантановой камеди; Е – 4 % желатина и 2 % ксантановой камеди

Конструкты, полученные при печати биочернилами II типа (рис. 3 А), содержащими альгинат натрия и желатин, демонстрировали достаточную точность печати, подобную конструктам из биочернил I типа с 1,5 и 2 % ксантановой камеди, что выражалось в соответствии геометрической конфигурации и размеров конструктов параметрам их цифровой модели. Обработка

конструктов раствором глюконата кальция приводила к их усадке, искажению размеров и формы, однако значительно увеличивала прочность, в том числе и при температуре выше 30 °С, благодаря чему было возможным отделение конструктов от поверхности чашки Петри, на которой они распечатаны (рис. 3 Б). Данные результаты говорят о применимости разработанного прототипа

биопринтера для печати биочернилами на основе комбинаций желатина и альгината натрия. Однако требуется доработка состава биочернил и протоколов печати и

«полимеризации», поскольку при печати большинства конструкций точное соблюдение размеров получаемого в итоге продукта имеет существенное значение.

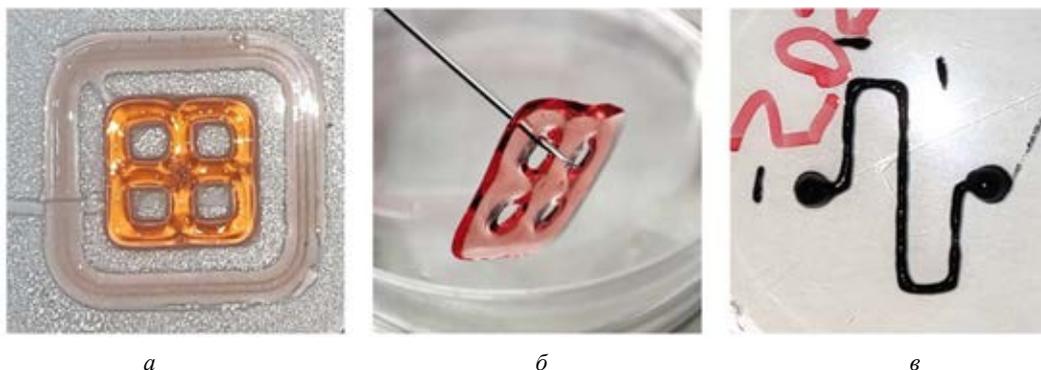


Рис. 3. Конструкции, полученные при печати биочернилами II и III типа:

А – конструкт, напечатанный биочернилами II типа, состоящими из альгината натрия и желатина; Б – конструкт, напечатанный биочернилами II типа, состоящими из альгината натрия и желатина после обработки раствором глюконата кальция; В – структура в виде зигзагообразной прямоугольно изогнутой линии с приподнятыми площадками на концах, напечатанная биочернилами III типа, содержащими углеродные нанотрубки

При печати биочернилами III типа, содержащими желатин, ксантановую камедь и углеродные нанотрубки, полученный паттерн в виде зигзагообразной прямоугольно изогнутой линии с приподнятыми площадками на концах (рис. 3 В) был успешно напечатан – отсутствуют разрывы или существенные искажения. Это говорит о возможности использования испытанного прототипа биопринтера для экспериментальной биопечати токопроводящих элементов в составе различных имплантов (гибкие матрицы электродов для нейропротезов) и систем орган-на-чипе. Кроме того, формирование токопроводящих дорожек на основе гидрогелей с помощью испытанного прототипа биопринтера обладает потенциалом в сфере биоробототехники при создании систем, комбинирующих в себе выращенные на биопечатном скаффолде живые ткани и электронику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенной работы спроектирован, собран и протестирован прототип экструзионного биопринтера с охлаждаемой платформой. Разработанная система обладает модульной конструкцией и позволяет выполнять двухмерную и трехмерную печать гидрогелями на основе желатина, альгината натрия, в том числе содержащими углеродные трубки и/или ксантановую камедь. Размеры конструктов, которые могут быть напечатаны, в перспективе, делают возможным использование разработанных и опробованных протоколов биопечати при изготовлении систем орган-на-чипе, предназначенных для высокоточной персонализированной диагностики и различных скаффолдов для тканевой инженерии. Возможность биопечати гидрогелями, содержащими углеродные

нанотрубки, обеспечивает потенциал разработанного устройства для экспериментов по созданию биосовместимых электродных матриц для нейропротезов (зрительных, когнитивных, двигательных и других), в сфере микрофизиологических систем (биопечать сенсоров) и биоробототехники.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Kačarević Ž.P., Rider P.M., Alkildani S. et al. An introduction to 3D bioprinting: possibilities, challenges and future aspects. *Materials*. 2018;11(11):2199. doi: 10.3390/ma11112199.
2. Daly A.C., Prendergast M.E., Hughes A.J., Burdick J.A. Bioprinting for the Biologist. *Cell*. 2021;184(1):18–32. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.002.
3. Горбатов П.О., Романов А.Д. Создание органов и тканей с помощью биопечати. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;3(63):3–9. doi: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-3-9.
4. Jia S., Bu Y., Lau D-S.A. et al. Advances in 3D bioprinting technology for functional corneal reconstruction and regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;10:1065460. doi: 10.3389/fbioe.2022.1065460.
5. Sun W., Starly B., Daly A.C. et al. The bioprinting roadmap. *Biofabrication*. 2020;12(2):022002. doi: 10.1088/1758-5090/ab5158.
6. Ragelle H., Goncalves A., Kustermann S. et al. Organ-On-A-Chip Technologies for Advanced Blood-Retinal Barrier Models. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2020;36(1):30–41. doi:10.1089/jop.2019.0017.
7. Agarwala S., Lee J.M., Ng W.L. et al. A novel 3D bioprinted flexible and biocompatible hydrogel bioelectronic platform. *Biosensors and Bioelectronics*. 2018;102:365–371. doi: 10.1016/j.bios.2017.11.039.

8. Webster-Wood V.A., Guix M., Xu N.W. et al. Biohybrid robots: Recent progress, challenges, and perspectives. *Bioinspiration & Biomimetics*. 2022;18(1):015001. doi: 10.1088/1748-3190/ac9c3b.

9. Zhang Y., Zhou D., Chen J. et al. Biomaterials Based on Marine Resources for 3D Bioprinting Applications. *Marine Drugs*. 2019;17(10):555. doi: 10.3390/md17100555.

10. Li H., Liu S., Lin L. Rheological study on 3D printability of alginate hydrogel and effect of graphene oxide. *International Journal of Bioprinting*. 2016;2(2):54–66. doi: 10.18063/IJB.2016.02.007.

11. Ramesh S., Harrysson O.L., Rao P.K. et al. Extrusion bioprinting: Recent progress, challenges, and future opportunities. *Bioprinting*. 2021;21:e00116. doi: 10.1016/j.bprint.2020.e00116.

12. Balaji K.V., Bhutoria S., Nayak S. et al. Printability assessment of modified filament deposition modelling three dimensional bioprinter printer using polymeric formulations. *Biomedical Engineering Advances*. 2023;5:100083. doi: 10.1016/j.bea.2023.100083.

13. Kumar A., Rao K.M., Han S.S. Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2018;180:128–144. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.10.009.

14. Tringides C.M., Vachicouras N., de Lázaro I. et al. Viscoelastic surface electrode arrays to interface with viscoelastic tissues. *Nature nanotechnology*. 2021;16(9):1019–1029. doi: 10.1038/s41565-021-00926-z.

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

Информация об авторах

Сергей Владимирович Кравченко – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории психофизиологических исследований, Кубанский государственный технологический университет; доцент кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики, Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, Краснодар, Россия; ✉ ksv.1991@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>;

Артём Иванович Трофименко – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского; доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии, Кубанский государственный медицинский университет; заведующий научно-исследовательской лабораторией психофизиологических исследований, Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, Россия; artemtrofimenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>.

Игорь Владимирович Сухно – кандидат химических наук, доцент кафедры биотехнологии, биохимии и биофизики, заведующий центром нанобиотехнологий, Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, Краснодар, Россия; sukhno_igor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7219-5108>

Владимир Юрьевич Бузько – кандидат химических наук, доцент кафедры падиофизики и нанотехнологий физико-технического факультета, Кубанский государственный университет, научный сотрудник центра нанобиотехнологий, Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, Краснодар, Россия; buzkonmr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6335-0230>

Анна Николаевна Гнеуш – кандидат сельскохозяйственных наук, заведующий кафедрой биотехнологии, биохимии и биофизики, Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина, Краснодар, Россия; gneush.anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4931-795X>

Статья поступила в редакцию 25.12.2023; одобрена после рецензирования 10.05.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sergey V. Kravchenko – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Research Laboratory of Psychophysiological Research, Kuban State Technological University; Associate Professor of the Department of Biotechnology, Biochemistry and Biophysics, Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia; ✉ ksv.1991@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>;

Artyom I. Trofimenko – Candidate of Medical Sciences, Researcher, Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; Associate Professor of the Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University; Head of the Research Laboratory of Psychophysiological Research, Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia; artemtrofimenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>.

Igor V. Sukhno – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Biotechnology, Biochemistry and Biophysics, Head of the Center for Nanobiotechnology, Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia; sukhno_igor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7219-5108>

Vladimir Yu. Buzko – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiophysics and Nanotechnology, Faculty of Physics and Technology, Kuban State University, Researcher at the Center for Nanobiotechnology, Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia; buzkonmr@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6335-0230>

Anna N. Gneush – Candidate of Agricultural Sciences, Head of the Department of Biotechnology, Biochemistry and Biophysics, Kuban State Agrarian University named after I.T. Trubilin, Krasnodar, Russia; gneush.anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4931-795X>

The article was submitted 25.12.2023; approved after reviewing 10.05.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Результаты комплексного лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса

Диана Алексеевна Макурдумян, Екатерина Николаевна Подгорнова ✉

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Аннотация. Дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациентов с аномалиями прикуса остаются нерешенной проблемой среди пациентов разного возраста. Данное исследование включало: выявление заболеваний ВНЧС у пациентов с аномалиями прикуса с помощью анкетирования; диагностика дисфункций ВНЧС у пациентов с аномалиями прикуса; разделение на группы; составление комплексного плана лечения, включающего сплент-терапию, кинезиотерапию, ботулинотерапию; оценка отдаленных результатов и степени эффективности данных методов лечения через 1 месяц, 1 год и 2 года. Большинство пациентов отмечало: уменьшение болевой чувствительности в жевательных мышцах и области ВНЧС, снижение гипертонуса жевательных мышц. Комплексная терапия для большей продуктивности лечения дисфункции ВНЧС должна включать применение сплент-, кинезио- и ботулинотерапии.

Ключевые слова: дисфункции ВНЧС, аномалии прикуса, сплент-терапия, кинезиотерапия, ботулинотерапия, Гамбургский тест

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-66-69>

Results of the complex treatment of temporomandibular joint disorders in patients with malocclusion

Diana A. Makurdumyan, Ekaterina N. Podgornova ✉

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract. Temporomandibular joint disorders is an actual problem of modern dentistry. This study is aimed to improve the effectiveness of TMJ disorders treatment in patients with malocclusion using splint, kinesiо- and botulinum therapy. The outcome evaluation of the treatment was after a month, a year and 2 years. After a month of the treatment masticatory muscles tone has already declined. It is recommended to use splint, kinesiо- and botulinum therapy as additional treatment method to relieve the symptoms of disorders.

Keywords: TMJ disorders, malocclusion, splint therapy, kinesiоtherapy, botulinum therapy, Hamburg test

Проблема дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) не теряет своей актуальности в наши дни. Наличие данного нарушения и аномалии прикуса у многих пациентов тесно взаимосвязаны [1]. В связи с этим необходим поиск оптимальных методов диагностики и лечения данной патологии. Сплент-терапия позволяет добиться высоких положительных результатов в лечении нарушений функции височно-нижнечелюстного сустава [2, 3], а применение ботулинотерапии позволяет снизить интенсивность болей, частоту и продолжительность рецидивов при этом заболевании и получить положительный терапевтический эффект [4, 5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности диагностики и лечения дисфункций ВНЧС у пациентов с аномалиями прикуса путем осуществления комплексного плана лечения, включающего сплент-, кинезио-, ботулинотерапию.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В анкетировании с целью выявления признаков дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, применяемых препаратов и наличия аллергических реакций на них приняли участие 106 человек в возрасте от 18 до 50 лет (95 женщин, 11 мужчин), в том числе пациенты, направленные врачом-неврологом. По результатам анкетирования был проведен осмотр наиболее подходящих для исследования пациентов. Критериями включения в исследование являлись: положительный Гамбургский тест [6], аномалии прикуса, данные Ром-диагностики [7], применение препаратов ботулотоксина типа А (далее – БТА) с интервалом не менее 6 мес. Критерии невключения: проведенное ранее ортодонтическое лечение или лечение ВНЧС, перелом или другие патологии в области ВНЧС [8], отягощенный аллергологический анамнез; беременность и лактация; локальный воспалительный

процесс в месте предполагаемой инъекции; применение лекарственных препаратов, усиливающих действие БТА, а также препаратов, повышающих внутриклеточную концентрацию кальция. Критериями исключения являлись отказ от подписания информированного согласия на проведение клинического исследования; отказ от клинико-инструментального исследования. С учетом полученных данных была отобрана основная группа, состоящая из 69 человек.

Исследование включало в себя: фотометрический анализ, Гамбургский тест, пальпацию жевательных мышц и зоны ВНЧС, оценку интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, кондилографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, составление и осуществление индивидуального комплексного плана лечения. На основании данных объективного обследования пациенты были разделены на 3 группы, группа 1 – пациенты с дислокацией суставного диска, группа 2 – без изменений положения суставного диска, группа 3 – пациенты с преобладанием мышечных признаков, отобранные совместно с неврологом и отмечающие интенсивность боли от 6 баллов включительно и выше по визуальной аналоговой шкале, в каждой из которых было отобрано 31, 30 и 8 человек соответственно. Всем им для лечения была предложена сплент-терапия: группе 1 изготавливались индивидуальные репозиционные шины, группе 2 – релаксационные шины, группе 3 – релаксационные шины и дополнительно проводилась ботулинотерапия российским препаратом «Миотокс» из группы средств, влияющих на нервно-мышечную передачу, основным действующим веществом которого является ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс. Для проведения инъекций они были направлены к врачу-неврологу. Была предложена кинезиотерапия в качестве дополнительного лечения во всех группах: совместно со специалистом ЛФК был разработан комплекс упражнений с целью расслабления жевательных мышц.

Повторный осмотр по критериям: гипертонус и боль при пальпации жевательных мышц, боль и щелчки

в зоне ВНЧС, девиация нижней челюсти – проводился спустя 14 – 30 дней, 1 год, 2 года. Средний срок лечения составил 2 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе пациентов с аномалиями прикуса (69 человек) были выявлены: гипертонус жевательных мышц у 92,8 % исследуемых, боль при пальпации жевательных мышц у 62,3 %, зоны ВНЧС – у 91,3 %, щелчки в области ВНЧС у 44,9 % исследуемых, девиация, дислокация суставного диска у 43,5 % пациентов. В группе 1 (31 человек) в результате исходного осмотра было выявлено: гипертонус жевательных мышц выявлен у 83,9 % исследуемых, боль при пальпации жевательных мышц у 16,1 % и зоны ВНЧС у 100 % пациентов, щелчки в области ВНЧС у 100 % исследуемых, девиация при открывании рта у 96,8 % пациентов (рис. 1). В группе 2 (30 человек) по результатам первичного исследования обнаружено: гипертонус жевательных мышц – у 100 %, боль при пальпации жевательных мышц у 100 % и зоны ВНЧС у 80 % (рис. 2). В группе 3 (8 человек) были выявлены следующие признаки: гипертонус жевательных мышц у 100 %, боль при пальпации жевательных мышц у 100 % и зоны ВНЧС у 100 % исследуемых (рис. 3).

При повторном осмотре через 14–30 дней в группе 1 (31 человек) отмечалось уменьшение выявляемых признаков дисфункции ВНЧС: гипертонус жевательных мышц наблюдался лишь у 12,9 % пациентов, боль при пальпации жевательных мышц у 9,7 % и зоны ВНЧС у 12,9 % исследуемых; щелчки в области ВНЧС у 6,5 % пациентов, девиация выявлялась лишь у 19,4 % исследуемых в этой группе (см. рис. 1).

В группе 2 (30 человек) через 14–30 дней: наличие гипертонуса жевательных мышц снизилось до 10 % случаев, боли при пальпации жевательных мышц – до 6,7 %, зоны ВНЧС – до 10 % (рис. 2).

В группе 3 при повторном осмотре снижение гипертонуса жевательных мышц было до 12,5 % пациентов, боли при пальпации жевательных мышц – до 25 % и зоны ВНЧС – до 37,5 % исследуемых (рис. 3).

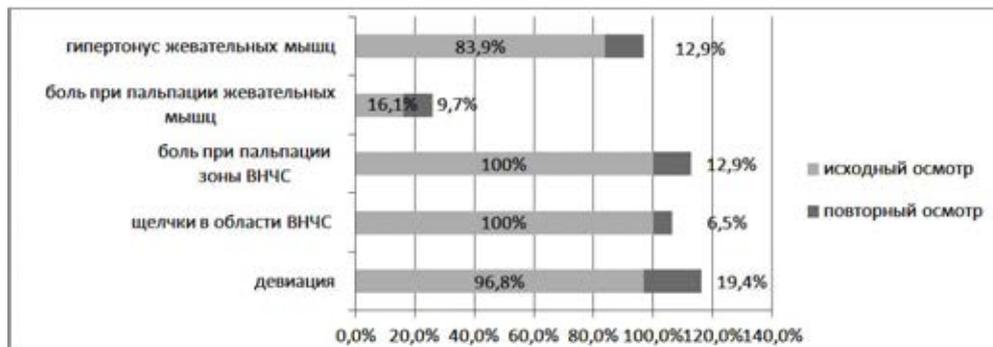


Рис. 1. Результаты исходного и повторного (через 14–30 дней) осмотров в группе 1



Рис. 2. Результаты исходного и повторного (через 14–30 дней) осмотров в группе 2



Рис. 3. Результаты исходного и повторного (через 14–30 дней) осмотров в группе 3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сплинт-, кинезио- и ботулинотерапия способствовали снижению тонуса жевательных мышц, болевой чувствительности у большинства пациентов уже через 14–30 дней. Высокие положительные результаты показало применение инъекций ботулотоксина типа А: по результатам клинического исследования уже через 10 дней после применения релаксационных шин и инъекций ботулотоксина А 76,8 % пациентов отметили, что не испытывают прежних болей при пальпации жевательных мышц, остальные 23,2 % отметили значительное их снижение. Кинезиотерапия, оправдав свою эффективность как дополнительный метод лечения, рекомендована всем пациентам. Комплексная терапия для большей продуктивности лечения дисфункции ВНЧС должна включать применение сплонт-, кинезио- и ботулинотерапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. De Lourdes Sá de Lira A., Vasconcelos Fontenele M.K. Relationship between Pathological Occlusal Changes and the Signs and Symptoms of Temporomandibular Dysfunction. *Turkish journal of orthodontics*. 2020;4(33):210–215.
2. Мягкова Н.В., Стяжкин Н.В. Результаты применения окклюзионных шин у пациентов с синдромом болевой дисфункции ВНЧС по данным кинезиографии. *Проблемы стоматологии*. 2020;1(16):114–120.
3. Тихонов В.Э., Гуськов А.В., Олейников А.А. и др. Сплонт-терапия как отдельный подход в рамках комплексного лечения дисфункции височно-нижне-челюстного сустава с точки зрения физиологических понятий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;3(9):447–456.
4. Менчишева Ю.А., Менжанова Д.Д., Марат Ж. Применение ботулотоксина в лечении синдрома болевой

дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020;2:202–206.

5. Сойхер М. И., Орлова О.Р., Сойхер М.Г. и др. Клинико-экономическое исследование эффективности ботулинотерапии при купировании миогенных стоматологических синдромов. *Российский стоматологический журнал*. 2017;6(21):308–312.

6. Рождественский Д.А., Стафеев А.А., Соловьёв С.И. и др. Оценка структурных дисбалансов тела у пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. *Российский остеопатический журнал*. 2020;1–2:48–49.

7. Ордокова Э.Р., Макурдумян Д.А. *Диагностика и лечение дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса*. Смоленский медицинский альманах. 2018;2:55–57.

8. Макурдумян Д.А., Подгорнова Е.Н. Особенности диагностики и лечения дисфункции зубочелюстной системы у пациентов с аномалиями прикуса. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;4(45):343–350.

REFERENCES

1. De Lourdes Sá de Lira A., Vasconcelos Fontenele M.K. Relationship between Pathological Occlusal Changes and the Signs and Symptoms of Temporomandibular Dysfunction. *Turkish journal of orthodontics*. 2020;4(33):210–215.
2. Myagkova N.V., Styazhkin N.V. The results of the use of occlusive splints in patients with TMJ pain dysfunction syndrome according to kinesiography. *Problemy stomatologii = Actual problems in dentistry*. 2020;1(16):114–120. (In Russ.).
3. Tikhonov V. E., Guskov A. V., Oleynikov A. A. et al. Splint therapy as a separate approach in the framework of complex treatment of temporomandibular joint dysfunction from the point of view of physiological concepts. *Nauka molodykh*

(*Eruditio Juvenium*) = *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;3(9):447–456. (In Russ.).

4. Menchisheva Y.A., Menzhanova D.D., Marat Z. Application of botulotoxin in treatment of a syndrome of pain dysfunction of a tempo-mandibular joint. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Scientific and practical journal newsletter of KazNMU "electronic journal"*. 2020;2:202–206. (In Russ.).

5. Soyher M.I., Orlova O.R., Soyher M.G. et al. Clinical and economic study of the effectiveness of botulinum therapy in the management of myogenic dental syndromes. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal = Russian Journal of Dentistry*. 2017;6(21):308–312. (In Russ.).

6. Rozhdestvensky D.A., Stafeev A.A., Soloviev S.I. et al. Assessment of structural body imbalances in patients with temporomandibular joint dysfunction. *Rossiiskii osteopaticheskii zhurnal = Russian Osteopathic Journal*. 2020;1-2:49–57. (In Russ.).

7. Ordokova E.R., Makurdumyan D.A. Diagnosis and treatment of temporomandibular joint dysfunction in patients with malocclusion]. *Smolenskij medicinskij al'manah = Smolensk Medical Almanac*. 2018;2:55–57. (In Russ.).

8. Makurdumyan D.A., Podgornova E.N. Specificities of Diagnosis and Treatment of Dental System Dysfunction in Patients with Malocclusion. *Aktual'nye problemy meditsiny = Challenges in modern medicine*. 2022;4(45):343–350. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Д.А. Макурдумян – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики ортопедической стоматологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; tiflida@mail.ru

Е.Н. Подгорнова – студентка 5-го курса стоматологического факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия; ek.egorova2010@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 18.06.2023; одобрена после рецензирования 16.04.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

D.A. Makurdumyan – candidate of Medical Sciences, Department Assistant of the Propaedeutics of Orthopedic Dentistry, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; tiflida@mail.ru

E.N. Podgornova – 5th year student of the Dentistry Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; ek.egorova2010@yandex.ru

The article was submitted 18.06.2023; approved after reviewing 16.04.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Вакуум-ассистированная лапаростомия при перитоните, абдоминальном сепсисе и тяжелой травме живота: методология и практические аспекты

С.С. Маскин ✉, Т.В. Дербенцева, В.В. Александров, В.В. Матюхин,
Д.С. Бирюлев, А. Рашид, С.М. Сигаев

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Одним из современных методов многоэтапного лечения пациентов с распространенным перитонитом, абдоминальным сепсисом и травмами живота является вакуум-ассистированная лапаростомия. **Цель:** представить методологию и практические аспекты клинического применения вакуум-ассистированной лапаростомии при лечении распространенного перитонита, абдоминального сепсиса и травмы живота. Приведено подробное иллюстрированное описание методики вакуум-ассистированной лапаростомии с поэтапным выполнением всех необходимых процедур у пациентов с распространенным перитонитом, абдоминальным сепсисом и травмами живота. Обращено внимание хирургов на важные технические аспекты выполнения данной методики для повышения ее безопасности и эффективности.

Ключевые слова: вакуум-ассистированная лапаростомия, лапаростомия, вакуумная терапия, «открытый живот», релапаротомия «по требованию», программированная релапаротомия, абдоминальный компартмент-синдром

Финансирование. Исследование выполнено при финансовом обеспечении за счет средств государственного научного гранта Волгоградской области «Эффективность и безопасность технологии NPWT при лечении пациентов с абдоминальным сепсисом» на основании постановления Администрации Волгоградской области от 26.07.2019 № 365-п «О порядке предоставления государственных научных грантов Волгоградской области и приказа комитета экономической политики и развития Волгоградской области» от 30.11.2022 №135.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Vacuum-assisted laparostomy for peritonitis, abdominal sepsis and severe abdominal injury: methodology and practical aspects

S.S. Maskin ✉, T.V. Derbentseva, V.V. Aleksandrov, V.V. Matyukhin,
D.S. Biriulev, A. Rachid, S.M. Sigaev

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. One of the modern methods of multi-stage treatment of patients with widespread peritonitis, abdominal sepsis and abdominal injuries is vacuum-assisted laparostomy. **Aim:** the methodology and practical aspects of the clinical use of vacuum-assisted laparostomy in the treatment of generalized peritonitis, abdominal sepsis and abdominal trauma are presented. A detailed illustrated description of the vacuum-assisted laparostomy technique is provided with the step-by-step implementation of all necessary procedures in patients with widespread peritonitis, abdominal sepsis and abdominal injuries. The attention of surgeons is drawn to important technical aspects of performing this technique to increase its safety and effectiveness.

Keywords: vacuum-assisted laparostomy, laparostomy, vacuum therapy, open abdomen, "on demand" relaparotomy, planned relaparotomy, abdominal compartment syndrome

Funding. The study was carried out with financial support from the state scientific grant of the Volgograd region "Efficiency and safety of NPWT technology in the treatment of patients with abdominal sepsis" on the basis of the resolution of the Administration of the Volgograd region dated July 26, 2019 No. 365-p "On the procedure for providing state scientific grants of the Volgograd region and Order of the Committee for Economic Policy and Development of the Volgograd Region" dated November 30, 2022 No. 135.

Проблема лечения пациентов с острой хирургической патологией и травматическими повреждениями органов живота, осложненных распространенным перитонитом (РП) и абдоминальным сепсисом (АС), остается одной из наиболее сложных и актуальных,

что обусловлено сохраняющимся высоким уровнем летальности [1, 2, 3, 4, 5].

Многоэтапное хирургическое лечение РП и травмы живота пациентов с нестабильной гемодинамикой и крайне тяжелом состоянии, у которых

развивается абдоминальный компартмент-синдром (АКС) и АС осуществляется тремя вариантами после первичной лапаротомии, основывается на стратегиях контроля источника перитонита source control и контроля повреждений damage control [6, 7, 8, 9, 10] и включают в себя следующие тактические варианты: релапаротомии (РЛТ) «по требованию» (экстренные), программированные РЛТ (плановые), различные варианты лапаростомии (ЛС) (методики «открытого живота») [11, 12, 13, 14].

С целью осуществления временного закрытия живота применяют синтетические и биологические сетки, адгезивные мембраны [15], вакуумную (VAC – vacuum-assisted closure) терапию с созданием отрицательного давления в брюшной полости и формированием ЛС методом NPWT (Negative Pressure Wound Therapy) [1, 7, 10, 12, 14]. Вакуум-ассистированная лапаростомия (VAC-ЛС) подразумевает обязательное наличие протективной (чаще перфорированной полипропиленовой) пленки, полиуретановой губки, герметизирующей пленки и устройства для проведения постоянной вакуум-аспирации. Через систему трубок со специальным вакуумным генератором из брюшной полости эвакуируется воздух, в результате чего в ней создается отрицательное давление, которое ускоряет формирование грануляционной ткани, улучшает кровоснабжение, снижает контаминацию брюшной полости, локализует и уменьшает время экспозиции патологического перитонеального экссудата [11, 13, 14].

Одним из важнейших преимуществ VAC-ЛС является ликвидация синдрома интраабдоминальной гипертензии и предотвращение развития АКС, что предопределяет нормальное функционирование дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем [1, 10].

Международное общество неотложной хирургии (World Society of Emergency Surgery – WSES) и Панамериканское общество травматологов (Panamerican Trauma Society – PTS) в 2015 г. инициировали создание международного регистра по методике «открытого живота» (International Register of Open Abdomen – IROA) [13], а в 2017 г. были опубликованы первые итоги международного исследования – методика VAC-ЛС, по сравнению с другими видами ЛС, отличается самыми низкими показателями летальности и осложнений [12], но по риску образования свищей попадает в лидеры вместе с повязкой Wittmann (13,5 и 17,6 % соответственно), уступая «первенство» последней [10]. Об эффективности метода сообщают многие авторы, применявшие его в клинической практике [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

В 2023 г. нами были опубликованы результаты проведенного систематического обзора и метаанализа по сравнению VAC-ЛС с другими вариантами много-

этапного хирургического лечения при тяжелой травме живота и ургентной абдоминальной патологии с АКС, РП и АС, которые показали обоснованность и эффективность применения методики [20].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить методологию и практические аспекты клинического применения VAC-ЛС при лечении РП, АС и травмы живота.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

При этапном хирургическом лечении («по программе») после устранения источника РП, санации брюшной полости в качестве временного закрытия живота использовали VAC-ЛС. Применяли локальное отрицательное давление при VAC-ЛС с помощью аппарата RENASYS EZ MAX, с принадлежностями производства Smith & Nephew Medical Ltd (Соединенное Королевство) (рис. 1). Одноразовые контейнеры объемом 800 мл со встроенным одноразовым бактериальным фильтром и оригинальные абдоминальные комплекты с мягкой порт-системой RENASYS AB (рис. 1, 2).

Защитный слой для органов (ЗСО) (абдоминальное покрытие) моделировали по размерам, учитывая объем брюшной полости. Мокрые перчатки обеспечивали более простое размещение ЗСО в животе. Аккуратно и ровно располагали ЗСО в оба латеральных канала брюшной полости, не зависимо от ее стороны. Излишки края ЗСО складывали внутрь. Все органы брюшной полости, включая петли тонкого кишечника, полностью закрывали ЗСО перед заполнением раны губкой, межкишечные анастомозы погружали в брюшную полость, илео- и колостомы укутывали пленкой (рис. 3). Вырезали губчатый раневой наполнитель до необходимых размеров по перфорированным линиям и помещали в рану над ЗСО, обеспечивая контакт с краями раны, не оставляя свободного пространства (рис. 4).

Удерживая покровную хирургическую пленку, открывали одну сторону прилипающей подложки удалением одного слоя и прикладывания к губке. Накрывали губку пленкой, сняв оставшиеся липкие слои для закрытия раны брюшной полости и оставшийся опорный слой. Пленка выходила на 5,0 см за границы раны и была прочно фиксирована, обеспечивая герметизм системы (рис. 5). Вырезали круглое отверстие диаметром около 1,0 см в центре пленки над раневым наполнителем. Снимали липкий слой с повязки дренажа с портом Soft port и располагали отверстие дренажа непосредственно над отверстием в прозрачной пленке. Разглаживали повязку, удаляя верхний стабилизирующий слой дренажа (рис. 6).

Перед началом терапии убеждались, что контейнер установлен правильно. Подключали дренаж к трубке контейнера, при этом сжимая вместе оранжевые

быстрозащелкивающиеся соединительные устройства. Звуковой щелчок указывает, что соединение защищено. Активировали устройство RENASYS EZ MAX в постоянном режиме с диапазоном давления 70–80 мм рт. ст. Повязка должна быть полностью сжатая, плотная при соприкосновении и не иметь

утечек (рис. 7). Этапные санации с заменой системы проводили с периодичностью 24–48 часов, при постоянном мониторинге состояния пациента, объема отделяемого из брюшной полости. Внутрибрюшное давление контролировали через уретральный катетер (рис. 8).



Рис. 1. Аппарат RENASYS EZ MAX с принадлежностями



Рис. 2. Абдоминальный комплект с мягкой порт-системой RENASYS AB



Рис. 3. Размещение ЗСО в брюшной полости



Рис. 4. Моделирование губчатого раневого наполнителя



Рис. 5. Фиксация покровной хирургической пленки

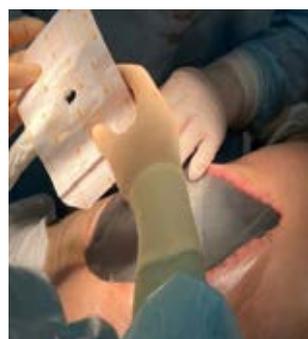


Рис. 6. Закрепление дренажа с портом Soft port на пациенте



Рис. 7. Герметичная повязка

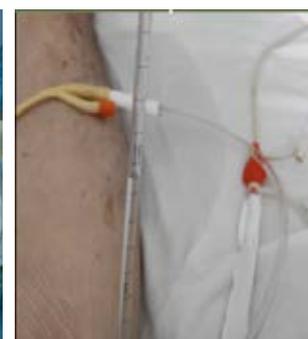


Рис. 8. Измерение внутрибрюшного давления

Брюшную полость закрывали, когда риск АКС купирован, источник РП/АС контролируется и повторной РЛТ больше не требуется. Мы использовали раннее фасциальное закрытие – в первые 4–7 дней после операции.

Наш первый опыт клинического применения VAC-ЛС у 7 пациентов позволил практически отработать технические вопросы, показал эффективность метода и необходимость четкого определения показаний к данному способу лечения. Подробное описание клинических наблюдений будет приведено нами в последующих публикациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика VAC-ЛС является современным этапом лечением распространенного перитонита, абдоминального сепсиса и травмы живота в рамках стра-

тегии контроля источника перитонита source control и контроля повреждений damage control. VAC-ЛС является доступной и воспроизводимой в любом хирургическом стационаре, оснащённом соответствующим оборудованием и расходными материалами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гельфанд Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 168 с.
2. Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В. и др. Распространенный гнойный перитонит: поиски точек опоры для повышения безопасности лечения. *Клиническая больница*. 2022;2(34):35–41. https://doi.org/10.56547/22263071_2022_2_35
3. Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В. и др. Основы дифференцированного подхода к лечению перитонита

толстокишечного генеза. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2017;1:17–23.

4. Маскин С.С., Александров В.В., Матюхин В.В. и др. Лечебно-диагностический алгоритм при сочетанной закрытой травме живота и органов брюшинного пространства с позиций доказательной медицины. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;3(75):3–12. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3\(75\)-3-12](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3(75)-3-12)

5. Маскин С.С., Ермолаева Н.К., Александров В.В., Матюхин В.В. Сочетанная закрытая травма живота: стандартизация лечебно-диагностического подхода с позиций доказательной медицины. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2021. 368 с.

6. Карсанов А.М., Ремизов О.В., Маскин С.С. и др. Диагностика сепсиса. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(6):98–103. EDN XQRTYP.

7. Острый перитонит. Клинические рекомендации. Российское общество хирургов. М., 2017.

8. Карсанов А.М., Слепушкин В.Д., Маскин С.С., Коровин А.Я. Сепсис с позиций доказательной медицины. Владикавказ, 2015. 191 с.

9. Карсанов А.М., Сажин В.П., Маскин С.С. и др. Сепсис (четверть века поисков). Владикавказ: Цопанова А.Ю., 2017. 196 с.

10. Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Теплых А.В., Калинина А.А. Вакуум-ассистированная лапаростомия в комплексном лечении распространенного перитонита (обзор литературы). *Московский хирургический журнал*. 2020;4(74):65–74. doi: 10.17238/issn2072–3180.2020.4.65–74.

11. Müller V., Piper S.K., Pratschke J., Raue W. Intraabdominal continuous negative pressure therapy for secondary peritonitis: an observational trial in a maximum care center. *Acta chirurgica Belgica*. 2020;120(3):179–185. doi: 10.1080/00015458.2019.1576448.

12. Coccolini F., Montori G., Ceresoli M. et al. IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results. *World journal of emergency surgery: WJES*. 2017;12:10. doi: 10.1186/s13017-017-0123-8.

13. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L. et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World journal of emergency surgery: WJES*. 2015;12(10):35. doi: 10.1186/s13017-015-0032-7.

14. Черданцев Д.В., Первова О.В., Трофимович Ю.Г. и др. Возможности повышения эффективности периперитонеальной санации брюшной полости при перитоните. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;1:20–26. doi: 10.20333/2500136-2018-1-20-26.

15. Mutafchiyski V.M., Popivanov G.I., Kjossev K.T., Chipeva S. Open abdomen and VAC® in severe diffuse peritonitis. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2016;162(1):30–34. doi: 10.1136/jramc-2014-000386.

16. Уваров И.Б., Сичинава Д.Д., Мануйлов А.М. Вакуум-ассистированная лапаростомия с этапными санациями в лечении вторичного распространенного послеоперационного перитонита: проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. *Кубанский*

научный медицинский вестник. 2022;29(1):62–76. doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76

17. Schmelzle M., Alldinger I., Matthaei H. et al. Long-term vacuum-assisted closure in open abdomen due to secondary peritonitis: a retrospective evaluation of a selected group of patients. *Digestive surgery*. 2010;27:272–278. doi: 10.1159/000314609.

18. Сичинава Д.Д., Уваров И.Б., Мануйлов А.М. Терапия отрицательным давлением при вторичном распространенном перитоните, осложненном билиодигестивным свищом (клинический случай). *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2020;2:47–54.

19. Уваров И.Б., Мануйлов А.М., Сичинава Д.Д. Интраабдоминальное и трансанальное вакуумное дренирование при лечении несостоятельности колоректального анастомоза (клинический случай). *Колонпроктология*. 2020;19(4):100–106. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-100-106.

20. Маскин С.С., Александров В.В., Матюхин В.В. и др. Вакуум-ассистированная лапаростомия при тяжелой травме живота и ургентной абдоминальной патологии с компартмент-синдромом, перитонитом и сепсисом: сравнительные аспекты с другими вариантами многоэтапного хирургического лечения (систематический обзор и метаанализ). *Acta biomedica scientifica*. 2023;8(1):107–203. doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.19.

REFERENCES

1. Gel'fand B.R., Kirienko A.I., Khachatryan N.N. Abdominal surgical infection : Russian national recommendations. 2nd ed., reprint. and add. Moscow : LLC “Medical Information Agency”, 2018. 168 p. (In Russ.).

2. Maskin S.S., Karsanov A.M., Derbentseva T.V. et al. Diffuse purulent peritonitis: searching for focus to improve the safety of treatment. *Klinicheskaya bol'nitsa = The Hospital*. 2022;2(34):35–41. (In Russ.) doi: 10.56547/22263071_2022_2_35.

3. Maskin S.S., Karsanov A.M., Derbentseva T.V. et al. The basics of a differentiated approach to the treatment of colonic peritonitis. *Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii = Herald of surgical gastroenterology*. 2017;1:17–23. (In Russ.).

4. Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Matyukhin V.V. et al. Treatment and diagnostic algorithm for associated closed abdominal and retroperitoneal organs injury from the standpoint of evidence-based medicine. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;3(75):3–12. doi: 10.19163/1994-9480-2020-3(75)-3-12 (In Russ.).

5. Maskin S.S., Ermolaeva N.K., Aleksandrov V.V., Matyukhin V.V. Combined closed abdominal injury: standardization of the diagnostic and treatment approach from the standpoint of evidence-based medicine. Volgograd, VolgSMU Publishing House, 2021. 368 p. (In Russ.).

6. Karsanov A.M., Remizov O.V., Maskin S.S. et al. Sepsis Diagnostics. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;6(175):98–103. EDN XQRTYP. (In Russ.).

7. Acute peritonitis. Clinical recommendations. Russian Society of Surgeons. Moscow, 2017. (In Russ.).

8. Karsanov A.M., Slepshkin V.D., Maskin S.S., Korovin A.Ya. Sepsis from the perspective of evidence-based medicine. Vladikavkaz, 2015. 191 p. (In Russ.).
9. Karsanov A. M., Sazhin V. P., Maskin S. S. et al. Sepsis (a quarter of a century of searching). Vladikavkaz : Tsopanova A.Yu. Publ., 2017. 196 p. (In Russ.).
10. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Teplykh A.V., Kalina A.A. Vacuum-assisted laparostomy for the complex treatment of diffuse peritonitis (literature review). *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal = Moscow Surgical Journal*. 2020;4(74): 65–74. (In Russ.) doi: 10.17238/issn2072-3180.2020.4.65-74.
11. Müller V., Piper S.K., Pratschke J., Raue W. Intraabdominal continuous negative pressure therapy for secondary peritonitis: an observational trial in a maximum care center. *Acta chirurgica Belgica*. 2020;120(3):179–185. doi: 10.1080/00015458.2019.1576448.
12. Coccolini F., Montori G., Ceresoli M. et al. IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results. *World journal of emergency surgery: WJES*. 2017;12:10. doi: 10.1186/s13017-017-0123-8.
13. Sartelli M., Abu-Zidan F.M., Ansaloni L. et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. *World journal of emergency surgery: WJES*. 2015;12(10):35. doi: 10.1186/s13017-015-0032-714.
14. Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Trofimovich Yu.G. et al. Possibilities of improving the efficiency of perioperative sanitation of abdominal cavity at peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2018;1:20–26. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136-201-1-20-26.
15. Mutafchiyski V.M., Popivanov G.I., Kjossev K.T., Chipeva S. Open abdomen and VAC® in severe diffuse peritonitis. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2016;162(1):30–34. doi: 10.1136/jramc-2014-000386.
16. Uvarov I.B., Sichinava D.D., Manuilov A.M. Vacuum-assisted laparostomy with staged peritoneal lavage in management of secondary postoperative diffuse peritonitis: a prospective comparative non-randomised clinical trial. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022;29(1):62–76. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76.
17. Schmelzle M., Alldinger I., Matthaei H. et al. Long-term vacuum-assisted closure in open abdomen due to secondary peritonitis: a retrospective evaluation of a selected group of patients. *Digestive surgery*. 2010;27:272–278. doi: 10.1159/000314609.
18. Sichinava D.D., Uvarov I.B., Manuilov A.M. Negative pressure therapy for severe peritonitis, complicated by biliointestinal fistula (clinical case). *Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2020;2: 47–54. (In Russ.).
19. Uvarov I.B., Manuilov A.M., Sichinava D.D. Intraabdominal and transanal vacuum drainage for colorectal anastomosis leakage (case report). *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2020;19(4):100–106. (In Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-100-106.
20. Maskin S.S., Aleksandrov V.V., Matyukhin V.V. et al. Vacuum-assisted laparostomy in severe abdominal trauma and urgent abdominal pathology with compartment syndrome, peritonitis and sepsis: comparative aspects with other options for multistage surgical treatment (systematic review and meta-analysis). *Acta biomedica scientifica*. 2023;8(1):107–203. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2023-8.1.19.

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

Информация об авторах

Сергей Сергеевич Маскин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Татьяна Викторовна Дербенцева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; tatyana-derbenceva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5735-9557>

Василий Владимирович Александров – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934>, 79178304989@yandex.ru

Виктор Викторович Матюхин – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; victor.matyukhin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>

Дмитрий Сергеевич Бирюлев – соискатель кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kotovo111083@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0631-1008>,

Азад Рашид – соискатель кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; azad92rasheed@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8294-3795>

Сергей Михайлович Сигаев – соискатель кафедры госпитальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sersigaeff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2481-6608>

Статья поступила в редакцию 04.01.2024; одобрена после рецензирования 10.04.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Sergey S. Maskin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ maskins@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5275-4213>

Tatyana V. Derbentseva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; tatyana-derbenceva@yandex.ru , <https://orcid.org/0000-0001-5735-9557>

Vasily V. Alexandrov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8364-8934> , 79178304989@yandex.ru

Viktor V. Matyukhin – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; victor.matyukhin@gmail.com , <https://orcid.org/0000-0002-8195-6172>

Dmitry S. Biryulev – Candidate of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kotovo111083@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0631-1008>

Azad Rashid – Candidate of the Department of Hospital Surgery, Volga-Grad State Medical University, Volgograd, Russia; azad92rasheed@gmail.com ; <https://orcid.org/0000-0002-8294-3795>

Sergey M. Sigaev – Candidate of the Department of Hospital Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sersigaeff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2481-6608>

The article was submitted 04.01.2024; approved after reviewing 10.04.2024; accepted for publication 08.08.2024.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 591.82:591.44:663.05

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-76-80>

Функциональная активность фолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы после воздействия тартразина, нанесения травмы кости и введения селеназы

Виталий Николаевич Морозов

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Аннотация. Пищевой азокраситель тартразин требует дальнейшего изучения для понимания безопасности его воздействия и исследования на этом фоне адаптации организма, в частности после травмы костей, а также способов коррекции данных изменений. Цель – определить функциональную активность фолликулярных эндокриноцитов на электронограммах после длительного употребления тартразина и нанесения травмы большеберцовых костей с или без введения селеназы. В исследовании участвовало 36 половозрелых белых крыс (крысам 1-й группы в течение 2 месяцев вводили физиологический раствор, 2-й группы – раствор тартразина в дозе 1 500 мг/кг, 3-й группы – тартразин и селеназу в дозе 40 мкг/кг), с последующим нанесением травмы большеберцовых костей. На 3-и сутки у крыс всех групп определялась гипофункция фолликулярных эндокриноцитов, ($17,20 \pm 0,25$), ($12,90 \pm 0,23$), ($13,80 \pm 0,20$) балла, а к 24-м суткам только у крыс 1-й группы выявлялось восстановление их функции, ($34,40 \pm 0,22$) балла.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярные эндокриноциты, травма, тартразин, селеназа, функциональная активность

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-76-80>

Functional activity of thyroid gland follicular cells after exposure to tartrazine, bone trauma and administration of selenase

Vitaly N. Morozov

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Abstract. The food azo dye tartrazine requires further study to understand the safety of its effects and study the adaptation of the body against this background, in particular after bone injury, as well as ways to correct these changes. The purpose of the work was to determine the functional activity of follicular endocrinocytes on electronograms after long-term use of tartrazine and tibiae trauma with or without administration of selenase. The study involved 36 mature white rats (rats of the 1st group were injected with saline solution for 2 months, the 2nd group – a solution of tartrazine at a dose of 1500 mg/kg, the 3rd group – tartrazine and selenase at a dose of 40 mcg/kg), with subsequent tibiae trauma. On 3rd day, hypofunction of follicular cells was determined in rats of all groups, ($17,20 \pm 0,25$), ($12,90 \pm 0,23$), ($13,80 \pm 0,20$) points, and by 24th day only in rats of 1st group recovery of their function was detected, ($34,40 \pm 0,22$).

Keywords: thyroid gland, follicular cells, trauma, tartrazine, selenase, functional activity

Ежедневно в живой организм должны поступать питательные вещества для поддержания его нормального функционирования. При этом в гонке за покупателем имеет место не только качество продукта, но и его внешний вид [1]. В связи с этим часто используются пищевые красители, одним из которых является тартразин. Учитывая его широкий спектр использования в пищевой промышленности, требуется всестороннее изучение его влияния на разные органы тела человека в разных концентрациях, несмотря на использование в ГОСТах предельно допустимых доз [2]. Исходное состояние живой системы имеет значение при адаптационных изменениях в организме, связан-

ных с патологиями, в частности с травмами, ограничивающими работоспособность взрослого населения, и влияет на скорость восстановления данной системы [3]. Следует отметить, что одно из важных звеньев в регуляции метаболизма клеток всего организма занимает эндокринная система и, в частности, щитовидная железа. Вектор исследования данного органа направлен на усовершенствование диагностики и лечения, в основном, общеизвестной патологии [4], при этом остается малоизученным направление, связанное с влиянием пищевых добавок, в частности тартразина, на морфофункциональное состояние данного органа. Имеющиеся в литературе экспериментальные данные

касательно механизмов действия травмы и тартразина на организм [2] также требуют поиска путей их коррекции.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить функциональную активность фолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы на электронограммах после употребления тартразина и нанесения травмы большеберцовых костей, а также при использовании корректора – селеназы.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на 36 половозрелых крысах самцах. По группам животных распределяли следующим образом:

- 12 крыс – группа Кн + Дф (крысам в течение 2 месяцев интрагастрально вводили один миллилитр 0,9%-го изотонического раствора NaCl);

- 12 крыс – группа Ттр + Дф (крысам в течение 2 месяцев аналогичным способом и объеме, как в предыдущей группе, вводили раствор тартразина в дозе 1500 мг/кг);

- 12 крыс – группа Ттр + Сн + Дф (крысам в течение 2 месяцев аналогичным способом и объеме вводили раствор тартразина в дозе 1500 мг/кг и в/м селеназу в дозе мкг/кг);

После вышеуказанных воздействий каждой крысе наносили травму большеберцовых костей (дырчатый сквозной дефект между проксимальным эпифизом и диафизом, $d = 2,2$ мм) при помощи стоматологического бора. Протокол исследования по работе с экспериментальными животными был одобрен комиссией по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» (дата: 25 марта 2022, номер: 2). После декапитации животных на 3-и и 24-е сутки выделяли правую и левую доли щитовидной железы, разрезали на кусочки размером 1 мм³. Фиксацию, проводку и заливку проводили по стандартной методике. Срезы, полученные на ультрамикротоме после контрастирования (использовали уранилацетат и цитрат свинца), изучали под электронным микроскопом с получением фотографий-электронограмм на увеличении $\times 8000$. Для определения функциональной активности фолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы использовали разработанный и зарегистрированный автором «Способ оценки функционального состояния тироцитов щитовидной железы» [5], а также программу для ЭВМ [6]. Метод позволяет выбранным в ходе анализа характеристикам структурных компонентов фолликулярных эндокриноцитов (ядро, кардиолема, перинуклеарное пространство, ядрышко, хроматин, шероховатая эндоплазматическая сеть, митохондрии и плазмолемма) присваивать числовые значения, сумма которых в дальнейшем и определяет функциональное состояние фолликуляр-

ных эндокриноцитов щитовидной железы на фотографиях-электронограммах (нормальную функцию от 28 до 36 баллов, сниженную функцию от 9 до 20 баллов, повышенную функцию от 21 до 27 баллов или митоз от 7 до 8 баллов). В свою очередь, вышеупомянутая программа позволяет автоматизировать все этапы вышеописанного способа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного эксперимента морфологическая картина ультраструктурных компонентов фолликулярных эндокриноцитов в группе Кн + Дф, соответствует гиподисфункции на 3-и сутки наблюдения при использовании, разработанного автором способа и программы (рис. 1). При этом к 24-м суткам наблюдения функциональное состояние исследуемых клеток восстанавливается до нормальной функции (см. табл.). В группах Ттр + Дф и Ттр + Сн + Дф функциональная активность фолликулярных эндокриноцитов снижена на 3-и и 24-е сутки наблюдения (рис. 1, 2, табл.).

Согласно источникам литературы известно, что травма приводит к развитию оксидативного стресса, что способно вызывать нарушение общеизвестного принципа передачи информации ДНК > матричная РНК > белок [7, 8]. Известно, что при травме совокупность факторов может напрямую снижать синтез гормонов, секретируемых фолликулярными эндокриноцитами, а уровень тиреотропного гормона может уменьшаться или остается неизменным [9]. Согласно литературным данным, в отдаленные сроки после нанесения травмы кости концентрация кальцитонина в крови увеличивается вплоть до полного восстановления целостности костной ткани [3]. При этом в литературе также отмечается, что активность парафолликулярных эндокриноцитов напрямую определяет таковую у фолликулярных эндокриноцитов [10]. Описанное выше позволяет объяснить гиподисфункцию эпителиоцитов щитовидной железы на 3-и сутки эксперимента и нормальную их функцию на 24-е сутки в группе Кн + Дф.

При анализе литературных данных известно, что употребление пищевого красителя – тартразина – вызывает развитие окислительного стресса через окисление липидов, а также появление молекул, имеющих свободный радикал, а также оказывает повреждающее действие на генетический материал эпителиоцитов и клеток соединительной ткани в экспериментальных условиях [2]. Данное обстоятельство вызывает нарушение биосинтеза белков и их транспорт из гранулярной эндоплазматической сети [7]. Учитывая то, что продуктом фолликулярных эндокриноцитов являются гормоны белковой природы, вышеперечисленное объясняет их гиподисфункцию на 3-и сутки в группе Ттр + Дф, а к 24-м суткам не происходит восстановление функциональной активности данных клеток.

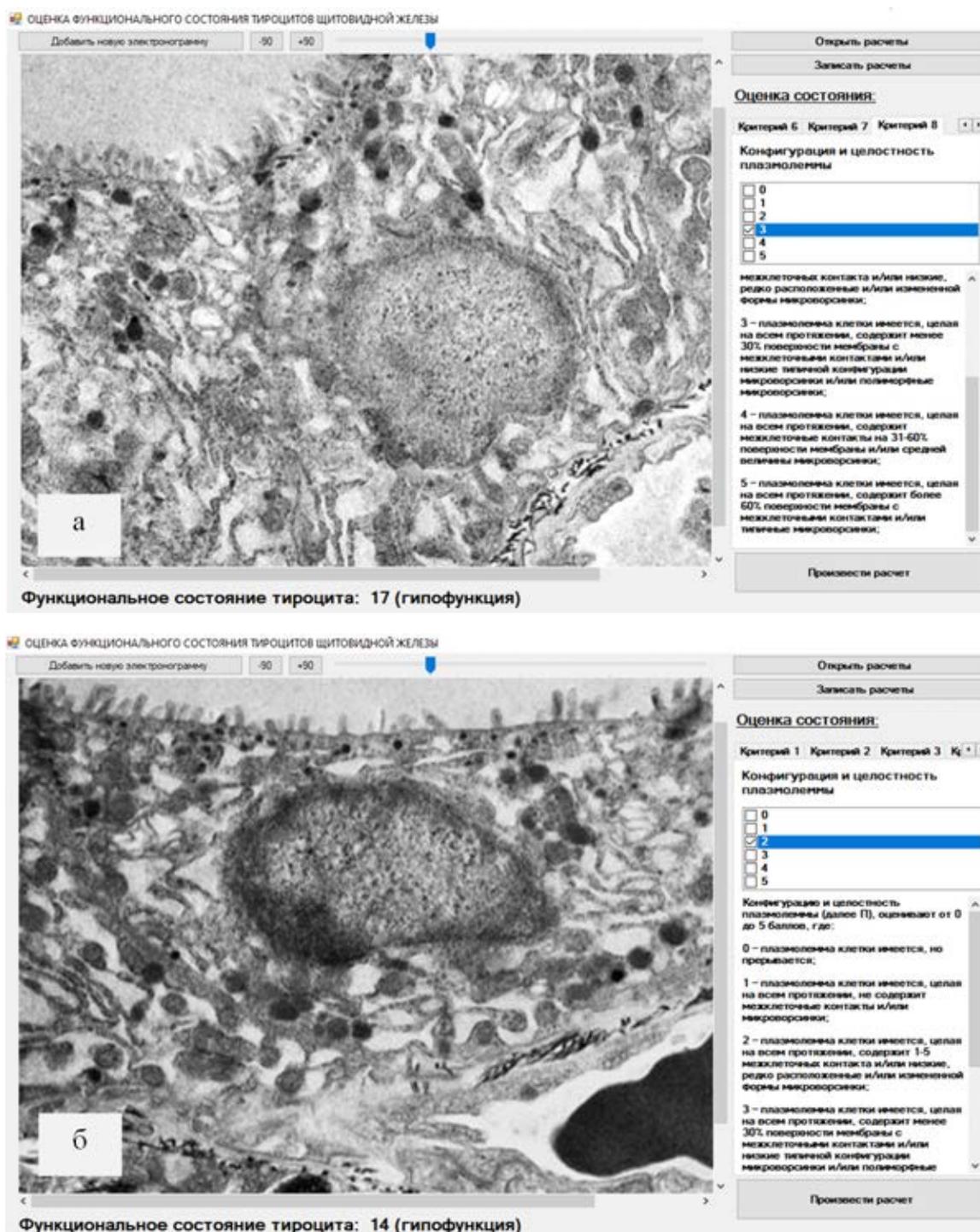


Рис. 1. Снимки экрана с программой, позволяющей оценить функциональное состояние фолликулярных эндокриноцитов в группах Кн + Дф (а) и Ттр + Дф (б) на 3-и сутки эксперимента (ув. на электронограммах ×8000)

Базируясь на патогенезе воздействия тартразина и травмы в качестве корректора, использовали селеназу. Препарат способен восстанавливать баланс в оксидантно-антиоксидантной системе клетки в сторону последней [11], что позволяет корректировать морфофункциональное состояние поврежденных клеток, вызванное употреблением тартразина и моделированием травмы

костей. При этом, несмотря на использование данного препарата в группе Ттр + Сн + Дф на 3-и и 24-е сутки наблюдения выявлялась гипофункция фолликулярных эндокриноцитов, что указывает на то, что восстановление функции эпителиоцитов щитовидной железы после длительного воздействия высоких доз тартразина и травмы не происходит в данные сроки эксперимента.

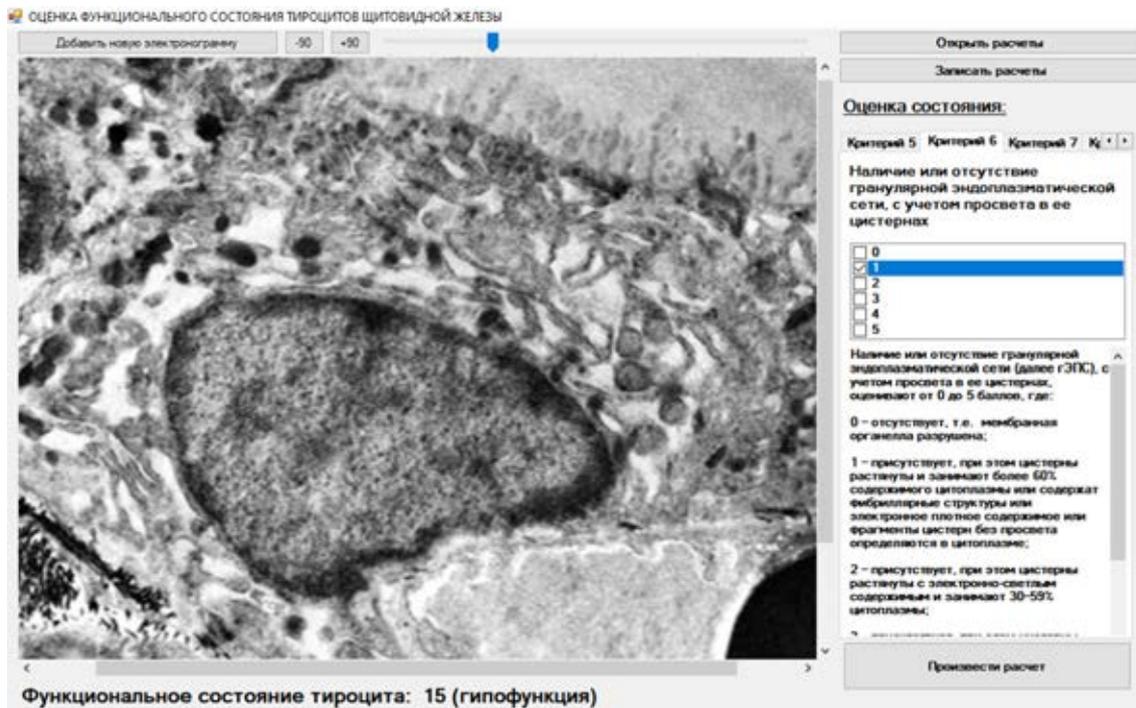


Рис. 2. Снимок экрана с программой, позволяющей оценить функциональное состояние фолликулярного эндокриноцита в группе Ттр + Сн + Дфна 3-и сутки эксперимента (ув. на электронограмме ×8000)

Морфологические признаки структурных образований фолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы и их функциональная активность на 3-и и 24-е сутки, баллы

Экспериментальная группа	Сроки эксперимента 3-и сутки	Состояние фолликулярного эндокриноцита	Сроки эксперимента 24-е сутки	Состояние фолликулярного эндокриноцита
Кн + Дф	17,20 ± 0,25	гипофункция	34,40 ± 0,22	нормальная функция
Ттр + Дф	12,90 ± 0,23	гипофункция	13,60 ± 0,22	гипофункция
Ттр + Сн + Дф	13,80 ± 0,20	гипофункция	15,20 ± 0,25	гипофункция

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нанесение травмы в большеберцовых костях крыс после двухмесячного введения физиологического раствора в эксперименте вызывает снижение функциональной активности фолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы на 3-и сутки и восстановление функции на 24-е сутки эксперимента.

Длительное использование тартразина в высокой дозе изолированно, а также с применением селеназы с последующим нанесением травмы большеберцовых костей вызывает снижение функции фолликулярных эндокриноцитов на 3-и сутки, которая не восстанавливается до значений контрольной группы к 24-м суткам эксперимента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Shi A.Q., Huo F.R., Hou G.H. Effects of Design Aesthetics on the Perceived Value of a Product. *Frontiers in psychology*. 2021;12:670800. doi: 10.3389/fpsyg.2021.670800.

2. Silva J., Fracacio R. Toxicological and ecotoxicological aspects of tartrazine yellow food dye: a literature review. *Revista brasileira de ciencias ambientais*. 2021;56(1):137–151. doi: 10.5327/Z21769478746.

3. Мироманов А.М., Гусев К.А. Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(4):120–130.

4. Vitti P., Laszlo H. *Thyroid diseases pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Springer International Publishing, 2018. 763 p.

5. Морозов В.Н., Лузин В.И., Морозова Е.Н. Способ оценки функционального состояния тироцитов щитовидной железы: патент 2808900 РФ: МПК G01N 33/483 (2006.01). Патентообладатель ФГАОУ ВО «Белгор. гос. нац. исслед. ун-т» (НИУ «БелГУ»). № 2023111728; заявл. 05.05.2023; опубл. 05.12.2023. Бюл. № 34. URL: <https://rcis.bsu.edu.ru/upload/iblock/537/2808900.PDF>

6. Морозов В.Н. Определение функционального состояния тироцитов на электронограммах: свидетельство о государ-

ственной регистрации программы для ЭВМ № 2023682025 РФ. Патентообладатель ФГАОУ ВО «Белгор. гос. нац. исслед. ун-т» (НИУ «БелГУ»). № 2023681092; заявлено 13.10.2023; зарегистрировано 20.10.2023 в Реестре программ для ЭВМ ФИПС. URL: <https://rcis.bsu.edu.ru/rcis/databases/detail.php?ID=798051>.

7. Prabantu V.M., Nagarajan N., Narayanaswamy S. Influence of Disease-Causing Mutations on Protein Structural Networks. *Frontiers in molecular biosciences*. 2021;7:620554. doi: 10.3389/fmolb.2020.620554.

8. Yang S., Feng L., Lix L.M. et al. Global biomarkers of oxidative stress and fractures: a matched case-control study. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023;14:1179521. doi: 10.3389/fendo.2023.1179521.

9. Ajagallay S., Mane Sh.K., Singh G. Association of the serum-free T3 and T4 hormones in severe traumatic injury. *International Surgery Journal*. 2018;5(6):2195–2198. doi: 10.18203/2349-2902.isj20182221.

10. Махмуров А.М., Юлдашева М.А., Юлдашев А.Ю. Ультраструктура клеток фолликулов щитовидной железы при гипо- и гиперкальциемии. *Вестник экстренной медицины*. 2019;12(2):55–60.

11. Cațianis A.G., Virgolici B., Dogaru B.C. et al. From selenium to selenoproteins and their role – minireview. *Acta Medica Transilvanica*. 2020;25(3):56–59. doi: 0.2478/amtsb-2020-0052.

REFERENCES

1. Shi A.Q., Huo F.R., Hou G.H. Effects of Design Aesthetics on the Perceived Value of a Product. *Frontiers in psychology*. 2021;12:670800. doi: 10.3389/fpsyg.2021.670800.

2. Silva J., Fracacio R. Toxicological and ecotoxicological aspects of tartrazine yellow food dye: a literature review. *Revista brasileira de ciências ambientais*. 2021;56(1):137–151. doi: 10.5327/Z21769478746.

3. Miromanov A.M., Gusev K.A. Osteogenesis hormonal regulation: review. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(4):120–130. (In Russ.).

4. Vitti P., Laszlo H. Thyroid diseases pathogenesis, diagnosis, and treatment. Springer International Publishing, 2018. 763 p.

5. Morozov V.N., Luzin V.I., Morozova E.N. Method for assessing the functional state of the thyroid gland thyrocytes. Patentee FSAEI HI «Belgorod National Research University». № 2023111728; application. 05.05.2023; published. 05.12.2023. Bulletin № 34. (In Russ.). URL: <https://rcis.bsu.edu.ru/upload/iblock/537/2808900.PDF>.

6. Morozov V.N. Determination of the functional state of thyrocytes on electronograms: certificate of state registration of a computer program № 2023682025 Russian Federation. Patentee FSAEI HI «Belgorod National Research University». № 2023681092; stated 13.10.2023; registered 20.10.2023 in the FSIP Computer Programs Register (In Russ.). URL: <https://rcis.bsu.edu.ru/rcis/databases/detail.php?ID=798051>.

7. Prabantu V.M., Nagarajan N., Narayanaswamy S. Influence of Disease-Causing Mutations on Protein Structural Networks. *Frontiers in molecular biosciences*. 2021;7:620554. doi: 10.3389/fmolb.2020.620554.

8. Yang S., Feng L., Lix L.M. et al. Global biomarkers of oxidative stress and fractures: a matched case-control study. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023;14:1179521. doi: 10.3389/fendo.2023.1179521.

9. Ajagallay S., Mane Sh.K., Singh G. Association of the serum-free T3 and T4 hormones in severe traumatic injury. *International Surgery Journal*. 2018;5(6):2195–2198. doi: 10.18203/2349-2902.isj20182221.

10. Махмуров А.М., Юлдашева М.А., Юлдашев А.Ю. Ultrastructure of cells of folliculi of the thyreoid gland in hypo- and hypercalcaemia. *Vestnik ekstretnoy meditsiny = The Bulletin of Emergency Medicine*. 2019;12(2):55–60. (In Russ.).

11. Cațianis A.G., Virgolici B., Dogaru B.C. et al. From selenium to selenoproteins and their role – minireview. *Acta Medica Transilvanica*. 2020;25(3):56–59. doi: 0.2478/amtsb-2020-0052.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторе

В.Н. Морозов – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия; morozov_v@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1169-4285>.

Статья поступила в редакцию 08.01.2024; одобрена после рецензирования 28.05.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The author declares that they have no competing interests.

Information about authors

V.N. Morozov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia; morozov_v@bsu.edu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1169-4285>

The article was submitted 08.01.2024; approved after reviewing 28.05.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Динамика изменений частоты сердечных сокращений, сегмента ST и зубца T у больных желудочковыми нарушениями ритма на фоне сахарного диабета 2-го типа по результатам суточного кардиомониторирования

Игорь Витальевич Мухин ✉, Кирилл Сергеевич Зубрицкий

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

Аннотация. Цель исследования заключалась в анализе динамики частоты сердечных сокращений, оценке морфогенеза сегмента ST и зубца T у больных желудочковыми нарушениями ритма на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) по результатам суточного кардиомониторирования на фоне двух режимов метаболитотропного лечения. В исследование включено 133 пациента СД 2-го типа с желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Критериями включения в исследование были: СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации на фоне комбинированной глюкозоснижающей терапии без инсулина, наличие желудочковых нарушений сердечного ритма классов III–V по Lown B. и Wolf M. (1971). Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в 3 группы наблюдения, статистически однородные по возрасту, полу, длительности диабетического синдрома, классам желудочковых нарушений ритма. Пациенты 1-й группы ($n = 44$) получали амиодарон и бета-адреноблокатор. Больные 2-й группы ($n = 45$) получали такое же противоритмическое лечение, но в сочетании с мельдонием 3 месяца подряд с повторением следующего 3-месячного курса через 6 месяцев. Представители 3-й группы ($n = 44$) получали лечение амиодароном, бета-адреноблокатором и триметазидином такой же длительности. Суточное мониторирование ЭКГ выполняли исходно, через 3 месяца и через год. Для статистической обработки использовали программу Statistica 6,0. В ходе обследования выявлены тахикардальный синдром и признаки болевой и безболевой ишемии миокарда. Установлено, что желудочковые нарушения ритма при СД 2-го типа носят вторичный характер, во многом зависимый от ишемических проявлений. Триметазидин по сравнению с мельдонием продемонстрировал больший противоишемический эффект, что позволило получить лучший противоритмический эффект. Триметазидин рассматривается в качестве одного из обоснованных компонентов лечения желудочковых нарушений ритма ишемического генеза у больных СД 2-го типа.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, сегмент ST, зубец T, большие желудочковыми нарушениями ритма, сахарный диабет 2-го типа, суточное кардиомониторирование

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-81-86>

Dynamics of changes in heart rate, ST segment and T-wave on patients with ventricular rhythm disturbances on the background of type 2 diabetes mellitus according to the results of 24-hour cardiac monitoring

Igor V. Mukhin ✉, Kirill S. Zubritsky

Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

Abstract. The aim of the study was to analyze the dynamics of heart rate, assess the morphogenesis of the ST segment and T wave in patients with ventricular arrhythmias associated with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) based on the results of daily cardiac monitoring against the background of two regimens of metabolitotropic treatment. The study included 133 patients with type 2 DM with ventricular arrhythmias. The inclusion criteria for the study were: moderately severe type 2 diabetes in the stage of sub-/compensation on the background of combined glucose-lowering therapy without insulin, the presence of ventricular arrhythmias of classes III–V according to Lown B. and Wolf M. (1971). By random sampling, patients were randomized into 3 observation groups, statistically homogeneous in age, sex, duration of the diabetic syndrome, classes of ventricular arrhythmias. Patients of the 1st group ($n = 44$) received amiodarone and beta-blocker. Patients of the 2nd group ($n = 45$) received the same antiarrhythmic treatment, but in combination with meldonium for 3 consecutive months with the next 3-month course repeated after 6 months. Representatives of the 3rd group ($n = 44$) received treatment with amiodarone, beta-blocker and trimetazidine of the same duration. 24-hour ECG monitoring was performed at baseline, 3 months later, and 1 year later. Statistica 6.0 software was used for statistical processing. The examination revealed tachycardia syndrome and signs of pain and painless myocardial ischemia. It has been established that ventricular arrhythmias in type 2 DM are of a secondary nature, largely dependent

on ischemic manifestations. Trimetazidine compared with meldonium showed a greater anti-ischemic effect, which made it possible to obtain a better antiarrhythmic effect. Trimetazidine is considered as one of the justified components of the treatment of ventricular arrhythmias of ischemic origin in patients with type 2 DM.

Keywords: heart rate, ST segment, T wave, patients with ventricular rhythm disturbances, type 2 diabetes mellitus, daily cardiac monitoring

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) является независимым фактором развития ишемической болезни сердца (ИБС), а следовательно, и высокого риска желудочковых нарушений ритма, в том числе и жизнеопасных [1].

Ишемическая болезнь сердца занимает лидирующие позиции среди коморбидных заболеваний у больных СД 2-го типа [2]. На момент установления диагноза диабета как минимум у половины пациентов присутствуют клинически значимые или бессимптомные признаки ИБС [3].

Особенности желудочковых нарушений ритма, в том числе и высоких градаций, во многом определяются темпами развития, вариантами и тяжестью ИБС [4].

Подавление желудочковой эктопической активности при помощи традиционных противоаритмических средств у больных СД 2-го типа с ИБС нередко бывает недостаточным, что обусловлено во многом вторичностью аритмического синдрома и его зависимостью от состояния коронарного кровотока [5].

Метаболитотропные средства широко продолжительное время используются как компонент лечения заболеваний и состояний, ассоциированных с ишемией миокарда, однако доказательная база при лечении ИБС существует только для триметазидина [6]. Эффективность других представителей этого класса остается предметом дискуссий исследователей в виду отсутствия результатов широкомасштабных сравнительных контролируемых исследований [7].

Учитывая высокую распространенность ИБС при СД 2-го типа и несомненную роль ишемии в происхождении желудочковых аритмий, остается дискуссионной как целесообразность, так и сравнительная эффективность применения разных метаболитотропных средств при этой патологии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС), оценить морфогенез сегмента ST и зубца T у больных желудочковыми нарушениями ритма на фоне СД 2-го типа по результатам суточного кардиомониторирования на фоне двух режимов метаболитотропного лечения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 133 пациента СД 2-го типа с желудочковыми нарушениями сердечного ритма в возрасте ($53,0 \pm 1,5$) года с длительностью диабетического синдрома ($7,0 \pm 0,3$) года. Критериями включения в исследование были:

СД 2-го типа средней тяжести в стадии суб-/компенсации на фоне комбинированной глюкозоснижающей терапии без инсулина, наличие желудочковых нарушений сердечного ритма классов III–V по Lown B. и Wolf M. (1971). Критериями, исключающими участие в исследовании, были желудочковые нарушения ритма I и II классов, изолированные суправентрикулярные нарушения ритма, документированный инфаркт миокарда в анамнезе и/или статусе, клинически значимая хроническая сердечная недостаточность, явная диабетическая нефропатия, почечная недостаточность.

Частота классов желудочковых нарушений ритма среди обследованных пациентов была разной. Так, частота класса III составила 54,9 %, IVA класса – 26,3 %, IVB класса – 11,3 %, V класса – 7,5 %.

Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в 3 сопоставимые группы наблюдения, статистически однородные по возрасту (1-я и 2-я группы – $t = 0,4$, $p = 0,66$; 1-я и 3-я – $t = 1,9$, $p = 0,06$; 2-я и 3-я – $t = 1,5$, $p = 0,12$ соответственно), полу (1-я и 2-я группы – $\chi^2 = 0,9$, $p = 0,24$; 1-я и 3-я – $\chi^2 = 1,8$, $p = 0,19$; 2-я и 3-я – $\chi^2 = 0,7$, $p = 0,40$ соответственно), длительности диабетического синдрома (1-я и 2-я группы – $t = 1,7$, $p = 0,16$; 1-я и 3-я – $t = 0,6$, $p = 0,64$; 2-я и 3-я – $t = 0,1$, $p = 0,92$ соответственно), классам желудочковых нарушений ритма (1-я и 2-я группы – $t = 1,4$, $p = 0,20$; 1-я и 3-я – $t = 0,5$, $p = 0,47$; 2-я и 3-я – $t = 1,1$, $p = 0,23$ соответственно).

Пациенты 1-й группы ($n = 44$) в зависимости от особенностей течения аритмического синдрома получали амиодарон орально или внутривенно. Вторым компонентом терапии был бета-адреноблокатор (БАБ). Пациенты 2-й группы ($n = 45$) получали такое же противоаритмическое лечение, но в сочетании с мельдонием по 500–1000 мг 1–2 раза в сутки 3 месяца подряд с повторением следующего 3-месячного курса через полгода (суммарно 2 курса в год). Представители 3-й группы ($n = 44$) получали лечение амиодароном, БАБ и триметазидином MR по 35 мг 2 раза в день 3 месяца с последующим повторением 3-месячного курса через полгода (суммарно 2 курса в год).

Базисная терапия включала ингибитор АПФ или антагонист рецепторов ангиотензина 2, не зависимо от наличия и тяжести артериальной гипертензии, антиагрегант, а также ингибитор ГМГ-Ко редуктазы или производный фиброевой кислоты при выраженной гипертриглицеридемии. При наличии артериальной гипертензии к лечению добавляли дигидропиридиновый антагонист кальция.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили исходно (I этап), через 3 месяца (II этап) и через год (III этап) при помощи кардиомонитора «Кардиотехника-04-АД-3», Санкт-Петербург, Россия.

Для статистической обработки использовали программу Statistica 6,0 (Statsoft, США). Анализ вида распределения проведен при помощи теста Шапиро – Уилка. При нормальном распределении значимость различий цифровых значений между группами, а также между показателями между этапами исследования в каждой из групп оценивали при помощи *t*-критерия для зависимых или независимых выборок соответ-

ственно. При сравнении качественных показателей использовали критерий χ^2 (Хи-квадрат). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы был принят равным $p < 0,05$. Цифровые значения в таблице представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка среднего значения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ динамики ЧСС, сегмента ST и зубца T по результатам суточного кардиомониторирования представлен в табл.

Динамика ЧСС, сегмента ST и зубца T у больных желудочковыми нарушениями ритма на фоне СД 2-го типа по данным суточного мониторирования ЭКГ

Показатели	Этапы исследования	Группы больных		
		1-я	2-я	3-я
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	I	100,20 ± 1,18	102,00 ± 1,14	104,70 ± 1,22
	II	90,00 ± 1,12 ⁴	88,30 ± 1,56 ^{1,4}	81,40 ± 1,66 ^{2,3,4}
	III	84,90 ± 1,36 ^{5,6}	75,10 ± 1,19 ^{1,5,6}	63,40 ± 1,41 ^{2,3,5,6}
Суточное количество болевых эпизодов депрессии сегмента ST	I	1,30 ± 0,02	1,20 ± 0,03	1,30 ± 0,04
	II	1,00 ± 0,04 ⁴	1,00 ± 0,07 ⁴	–
	III	1,00 ± 0,03 ⁵	–	–
Суточное количество безболевых эпизодов депрессии сегмента ST	I	13,2 ± 0,1	13,00 ± 0,09	13,30 ± 0,21
	II	10,30 ± 0,24 ⁴	9,1 ± 0,2 ⁴	8,10 ± 0,19 ²
	III	8,40 ± 0,25 ^{5,6}	7,10 ± 0,31 ^{1,5,6}	4,10 ± 0,11 ^{2,3,5,6}
Продолжительность одного безболевого эпизода депрессии сегмента ST, мин	I	2,08 ± 0,01	2,11 ± 0,04	2,15 ± 0,06
	II	2,19 ± 0,02 ⁴	2,11 ± 0,03	2,11 ± 0,03 ²
	III	2,20 ± 0,01	2,08 ± 0,02 ^{1,5,6}	1,50 ± 0,04 ^{2,3,5,6}
Суммарная продолжительность безболевых эпизодов депрессии сегмента ST, мин	I	25,00 ± 1,14	25,7 ± 1,3	26,0 ± 1,13
	II	20,4 ± 1,2 ⁴	18,1 ± 1,4 ^{1,4}	16,6 ± 1,8 ^{2,3,4}
	III	16,20 ± 1,55 ^{5,6}	14,30 ± 1,29 ^{1,5,6}	8,10 ± 1,44 ^{2,3,5,6}
Глубина депрессии зубца T, мм	I	2,00 ± 0,01	2,00 ± 0,04	2,00 ± 0,04
	II	1,50 ± 0,03 ⁴	1,10 ± 0,08 ^{1,4}	1,10 ± 0,02 ^{2,4}
	III	1,00 ± 0,05 ^{5,6}	0,80 ± 0,03 ^{1,5,6}	0,40 ± 0,05 ^{2,3,5,6}

Примечание: этапы исследования: I – до лечения, II – через 3 месяца, III – через год. ¹ различия между аналогичными показателями в 1-й и 2-й группах статистически достоверны; ² различия между аналогичными показателями в 1-й и 3-й группах статистически достоверны; ³ различия между аналогичными показателями в 2-й и 3-й группах статистически достоверны; ⁴ различия между аналогичными показателями на этапах I и II статистически достоверны; ⁵ различия между аналогичными показателями на этапах I и III статистически достоверны; ⁶ различия между аналогичными показателями на этапах II и III статистически достоверны.

При исходном обследовании на этапе I установлен тахикардальный синдром. Усиленный автоматизм отражает появление нового участка деполяризации в миокарде желудочков, что может потенциально привести к возникновению внеочередного (экстрасистолического) желудочкового комплекса. Во всех группах в процессе этапного динамического исследования наблюдалась редукция ЧСС, однако она происходила с разной интенсивностью. Замедление ритма сердца явилось отражением хронотропного влияния амиодарона и БАБ. Более интенсивное ритмоурежение отмечено в группах 2 и 3. Максимум снижения среднесуточной ЧСС наблюдалось в группе 3, а минимум – в группе 1. Во всех группах межэтапное сравнение ЧСС показало статистически достоверные

различия ($p < 0,05$), однако, если разница в группе 1 между этапами I и III составила 15,3, то во 2-й группе – 26,9, а в 3-й – 41,3 удара в минуту.

Механизм риентри лежит в основе запуска желудочковых нарушений ритма высоких градаций. Этот феномен, как правило, возникает в зоне прилегания медленно проводящих тканей ишемизированного миокарда к здоровой (неизменной) ткани. Следовательно, проведение противоишемической терапии позволяет уменьшить частоту желудочковых нарушений ритма.

При анализе суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST, сопровождавшихся прекардиальной болью оказалось, что частота этого проявления в группе 1 не претерпела значимых изменений

($p > 0,05$). В группе 2 при сравнении этапов 1 и 2 также не отмечено достоверного ($p > 0,05$) изменения суточного количества болевых эпизодов депрессии сегмента ST. В группе 3 болевая депрессия сегмента ST не фиксировалась, начиная с этапа 2, что указывает на более раннее наступление противоишемического эффекта, чем в группе 2. Сравнение результатов между группами 2 и 3 указывает на присутствие противоишемического влияния метаболитотропных средств с преобладанием эффективности триметазида.

Среднее суточное количество безболевых эпизодов депрессии сегмента ST по результатам исходного холтеровского мониторирования ЭКГ составило 13,1. Оказалось, что численность безболевых ишемических эпизодов с депрессией сегмента ST в группах уменьшилась, но с разной интенсивностью. Так, если в группе 1 различия между этапами 1 и 2 составили 2,9 ($p < 0,05$), между этапами 2 и 3 – 3,9 ($p < 0,05$), а между этапами 1 и 3 – 9,2 ($p < 0,05$) соответственно. Различия частоты безболевых проявлений между этапами 1 и 3 в группах больных составили 4,8 ($p < 0,05$); 5,9 ($p < 0,05$) и 9,2 ($p < 0,05$) соответственно. Следовательно, терапия в группе 1 без использования метаболитотропных средств статистически достоверно ($p < 0,05$) понижала частоту безболевых эпизодов депрессии ST, однако включение в лечебный комплекс мельдония (группа 2) приводила к дополнительному сокращению данного показателя, а терапия с триметазидом усиливала позитивные результаты лечения при сравнении как с обычным лечением в группе 1, так и с использованием мельдония в группе 2. Только использование триметазида в комплексе лечебных мероприятий приводило к достоверному ($p < 0,05$) снижению продолжительности одного эпизода депрессии сегмента ST.

Суммарная длительность безболевых ишемических проявлений на ЭКГ статистически достоверно ($p < 0,05$) сократилась между этапами 1 и 2, 2 и 3 во всех группах. В группах 1 и 2 это происходило не только за счет сокращения продолжительности одного ишемического эпизода. В группе 3, напротив, наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) сокращение как частоты ишемических изменений сегмента ST, так и их продолжительности.

Исходно во всех группах регистрировался негативный зубец T глубиной до 2,0 мм. При исследовании в динамике установлено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение его глубины во всех группах больных. В группе 2, но в особенности в группе 3, его восстановление происходило более интенсивно. Различия глубины негативного зубца T между группами 1 и 2 на этапе 3 составили 0,2 мм ($p > 0,05$), между группами 1 и 3 – 0,7 мм ($p < 0,05$), между группами 2 и 3 – 0,4 мм ($p < 0,05$).

Считается, что главными факторами, лежащими в основе каскадной общности патогенеза желудочковых нарушений ритма при диабете, являются боле-

вая и безболевая ишемия миокарда как проявление мультисосудистого атеросклероза и диабетической автономной кардиомиопатии, гипогликемия и ее чередование с гипергликемией, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гиперкатехолевемия, оксидативный стресс [2, 8]. Именно под их влиянием манифестируются и/или интенсифицируются такие процессы, как аномалии вхождения кальция в клетку, кардиальный фиброз, дисфункция калиевых каналов, извращение внутриклеточных сигналов, что в совокупности приводит к формированию механизма риентри, удлинению процессов клеточной реполяризации, повышению триггерной готовности [3].

По данным, полученным при исходном обследовании (этап 1), было установлено присутствие тахикардального синдрома, который наиболее вероятно является одним из проявлений кардиальной автономной кардиомиопатии [9]. Опасность устойчивой тахикардии может рассматриваться в качестве одного из потенциальных факторов формирования вторичной дилатации полостей сердца с последующим снижением контрактильной функции левого желудочка [7, 10]. Стойкая синусовая тахикардия и, как следствие, сокращение продолжительности диастолы, приводит к уменьшению диастолического наполнения желудочков и снижению коронарного кровотока, что в совокупности с мультисосудистым атероматозным процессом существенно ухудшает кровоснабжение миокарда и проявляется соответствующими ишемическими изменениями на ЭКГ.

Как свидетельствуют табличные данные, исходный тахикардальный синдром на 1-м этапе довольно эффективно подавлялся комбинацией БАБ + амиодарон. Включение в лечебную программу мельдония в группе 2 усиливало интенсивность ритмоурежения. Максимальный эффект замедления ЧСС отмечен при добавлении триметазида к базисной терапии амиодароном и БАБ.

Присутствие болевых эпизодов, сопровождающихся депрессией сегмента ST, является клинически значимым отражением дефицита коронарного кровотока. Эти проявления эффективно нивелировались применением кардиометаболических средств с максимальным эффектом в группе триметазида уже через 30 дней от начала его приема.

Доминирование безболевых эпизодов депрессии сегмента ST является одним из патогномоничных проявлений кардиальной автономной невропатии [8]. Стандартная терапия в группе 1 приводила к статистически достоверному ($p < 0,05$) постепенному снижению частоты данного проявления. Включение мельдония в лечебный комплекс способствовало более интенсивному, чем только традиционное лечение, уменьшению безболевых эпизодов, но только на этапе 3. Комплексная терапия в группе 3 продемонстрировала трехкратное

уменьшение безболевых признаков по сравнению с исходным значением и двукратное по сравнению с этапом 2. Суточное количество безболевых эпизодов в группе 3 оказалось значимо меньше ($p < 0,05$), чем в группах 1 и 2. При этом именно такое лечение позволило получить достоверное ($p < 0,05$) уменьшение продолжительности одного ишемического эпизода.

Суммарная продолжительность безболевых эпизодов депрессии сегмента ST снизилась во всех группах по сравнению с исходными показателями. Минимально – в группе 1 на 8,8 минут ($p < 0,05$), умеренно – в группе 2 на 11,4 минут ($p < 0,05$) и максимально – в группе 3 на 17,9 минут ($p < 0,05$). При этом различия между группами 1 и 2 на этапе 3 составили 1,9 ($p > 0,05$), между группами 1 и 3 – 8,1 ($p < 0,05$) и между группами 2 и 3 – 6,2 минут ($p < 0,05$).

Глубина негативной полярности зубца T на этапе 3 по сравнению с исходной достоверно ($p < 0,05$) снизилась во всех группах. В группе 1 – на 1,0, в группе 2 – на 1,2, в группе 3 – на 1,6 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД 2-го типа с желудочковыми нарушениями ритма III–IV классов по результатам суточного кардиомониторирования выявлены тахикардальный синдром, болевая и безболевая ишемия миокарда, являющиеся проявлениями кардиальной автономной невропатии и ИБС. Ишемический и аритмический синдромы у больных СД 2-го типа с желудочковыми нарушениями ритма представляют собой взаимосвязанные и взаимозависимые причинно-следственные состояния. Желудочковые нарушения ритма при исходном тахикардальном синдроме оказывают дополнительное воздействие на системную и интракоронарную гемодинамику, усугубляя дефицит венозного кровотока, вызванный мультисосудистым атероматозным процессом. Возникновение желудочковых аритмий высоких градаций на фоне исходной синусовой тахикардии, индуцированной ишемией миокарда и кардиальной автономной диабетической невропатией у больных СД 2-го типа, повышает риск внезапной аритмической смерти.

Медикаментозная коррекция ишемических проявлений при использовании метаболитотропных средств наряду с применением амиодарона и БАБ, понижает триггерную аритмогенную активность. Триметазидин по сравнению с мельдонием продемонстрировал больший эффект потенцирования базисной антиаритмической терапии амиодароном с БАБ. Добавление к лечебной программе триметазидина при длительном приеме усиливает ритмоурежающие эффекты амиодарона и БАБ за счет противоишемического воздействия, улучшения интракоронарной микроциркуляции и, возможно, кровоснабжения синусового узла.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tan Yi., Zhang Z., Zheng Ch. et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature reviews. Cardiology*. 2021;2:11–13.
2. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A-M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373:1720–1732.
3. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Дзюбан А.С. и др. Кардиопротективная терапия у больных безболевой ишемией миокарда в условиях кардио-метаболической коморбидности. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии* 2019;1:55–60.
4. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Косивцова М.А. Дифференцированное назначения цитопротекторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;14(1):23–26. URL: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/119065>.
5. Гарипова А.Ф., Сайфутдинов Р.Г., Вагапова Г.Р. Желудочковые нарушения ритма, ассоциированные с удлинённым интервалом QT, как предиктор внезапной сердечной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Казанский медицинский журнал*. 2016;6:854–860.
6. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):1677–1749.
7. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Зубрицкий К.С. et al. Влияние разных режимов терапии на проявления аритмического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2021;4:49–56.
8. Pappachan J.M., Varughese G.I., Sriraman R., Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World journal of diabetes*. 2013;4(5):177–189
9. Agarwal G., Singh S.K. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. Metab*. 2017;21(5):715–718.
10. Субботин А.К., Тарловская Е.И., Мазалова М.Е. Результаты длительного мониторинга ЭКГ в зависимости от вида антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2019;1:526–531.

REFERENCES

1. Tan Yi., Zhang Z., Zheng Ch. et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nature reviews. Cardiology*. 2021;2:11–13.

2. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A-M. et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373:1720–1732.
3. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dzyuban A.S. et al. Cardioprotective therapy in patients with painless myocardial ischemia in conditions of cardio-metabolic comorbidity. *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii = Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery*. 2019;1:55–60. (In Russ.).
4. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Kosivtsova M.A. Differentiated administration of cytoprotectors in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2017;14(1):23–26. (In Russ.) URL: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/119065>.
5. Garipova A.F., Saifutdinov R.G., Vagapova G.R. Ventricular arrhythmias associated with a prolonged QT interval as a predictor of sudden cardiac death in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes. *Kazanskii meditsinskii zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2016;6:854–860. (In Russ.).
6. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):1677–1749.
7. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Zubritsky K.S., Palamarchuk Yu.S., Belevtsova E.P. Influence of different regimens of therapy on the manifestations of arrhythmic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i = Medico-social problems of the family*. 2021;4:49–56. (In Russ.).
8. Pappachan J.M., Varughese G.I., Sriraman R., Arunagirinathan G. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World journal of diabetes*. 2013;4(5):177–189
9. Agarwal G., Singh S.K. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. Metab*. 2017;21(5):715–718.
10. Subbotin A.K., Tarlovskaya E.I., Mazalova M.E. Results of long-term ECG monitoring depending on the type of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski = Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2019;1:526–531. (In Russ.).

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

Информация об авторах

И.В. Мухин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 4, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; ✉ zambezi29@mail.ru

К.С. Зубрицкий – аспирант кафедры внутренних болезней № 4, Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия; amitriptilinum@gmail.com

Статья поступила в редакцию 23.06.2023; одобрена после рецензирования 13.04.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

I.V. Mukhin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 4, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia; ✉ zambezi29@mail.ru

K.S. Zubritsky – Postgraduate student of the Department of Internal Diseases No. 4, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia; amitriptilinum@gmail.com

The article was submitted 23.06.2023; approved after reviewing 13.04.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Формирование адаптационного потенциала и уровня физического состояния у инвалидов в процессе трудовой деятельности

Елена Андреевна Наговицына ✉, Наталья Николаевна Васильева

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Аннотация. Трудовая деятельность человека с инвалидностью предполагает особую «физиологическую цену адаптации». **Материалы и методы.** Был проведен мониторинг показателей уровня физического состояния (УФС) по Е.А. Пироговой и адаптационного потенциала (АП) по Р.М. Баевскому 130 инвалидов в условиях производства при прохождении трудовой практики в Центре трудовой реабилитации и абилитации. **Результаты.** Выявлено увеличение УФС и уменьшение АП у инвалидов детства и инвалидов с нарушениями в психоневрологической сфере. У инвалидов с заболеванием опорно-двигательного аппарата (ОДА) показатели УФС после трудовой нагрузки уменьшались. **Выводы.** Мониторинг показателей определил благоприятное влияние труда на представителей инвалидов с детства и низкие резервы адаптации инвалидов с поражением ОДА. Установлены детерминативные факторы УФС и АП у инвалидов в процессе трудовой практики.

Ключевые слова: адаптация, инвалид, адаптационный потенциал, уровень физического состояния

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Formation of adaptive potential and level of physical condition in disabled people during the course of labor

Elena A. Nagovitsyna ✉, Natalia N. Vasilyeva

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Abstract. A person with a disability that has begun to work is forced to pay the "physiological price of adaptation". **Materials and methods:** The monitoring of the level of physical condition (LPC) by E.A. Pirogova and the adaptive potential (AP) by R.M. Baevsky was carried out on 130 disabled people during their work hours. Their working period lasted 2 weeks. **Results:** An increase in LPC and a decrease in AP were revealed in people with childhood and psycho-neurological disabilities. In movement disabled people, the indicators of LPC decreased after the end of their work period. **Conclusions:** Monitoring of indicators has determined a favorable impact of labor on people with childhood disabilities and low reserves of adaptive potential in movement disabled people. The determinative factors of LPC and AP in disabled people during the course of work have been established.

Keywords: adaptation, disabled person, adaptation potential, physical condition level

Сегодня вопросы изучения адаптации рассматриваются не только через призму механизмов и закономерностей, но и с точки зрения поиска новых методик и критериев определения уровня адаптационно-приспособительной деятельности организма, величины его резервов и возможностей к восстановлению. Важным аспектом проведения исследований является неинвазивность методов и возможность применения в зоне воздействия стрессующего фактора: на рабочем месте, в спортивном зале, в условиях высокогорья, в космосе и т.д., то есть там, где не всегда гарантирована оснащенность сложными измерительными приборами, как в научных лабораториях. Этим критериям отвечают такие интегральные расчетные показатели, как адаптационный потенциал по Р.М. Баевскому и уровень физического состояния по Е.А. Пироговой. Для определения этих индексов используют морфо-

метрические показатели (масса тела и рост), возраст, значение артериального давления и, в зависимости от пола, оценивают полученные величины.

С использованием вышеперечисленных методик были исследованы особенности адаптационно-приспособительных механизмов людей различных возрастов и профессий [1, 2, 3, 4].

При изучении адаптационно-приспособительной деятельности в процессе трудовой нагрузки исследование сопряжено с необходимостью определения «физиологической цены адаптации» как относительно физической, так и относительно социально-психологической нагрузки. С этих позиций организм инвалида представляет собой сложную адаптационно-динамическую систему, вынужденную приспособляться не только к меняющимся внешним условиям, новому социальному положению, но и к незнакомому ранее

самоощущению, что, по мнению Н.И. Скок, требует в сравнении со здоровым организмом дополнительных адаптивных ресурсов, для поддержания внутреннего баланса как в биологической, психологической, так и в социальной сферах [5]. Вероятно, это и явилось одной из многочисленных причин низкой занятости инвалидов трудоспособного возраста, несмотря на ратифицированную в 2012 г. Конвенцию о правах инвалидов, где в статье «Труд и занятость» утверждается право человека с инвалидностью на равный труд.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности динамики адаптационного потенциала по Р.М. Баевскому и уровень физического состояния по Е.А. Пироговой у инвалидов в процессе трудовой деятельности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования стали люди с инвалидностью, являющиеся практикантами специально созданных «Центров трудовой реабилитации и абилитации» (ЦТРА), а также работники организации, на базе которой были созданы ЦТРА, имеющие инвалидность, всего 130 человек. В рамках данного проекта было разработано и запатентовано специализированное рабочее место инвалида для упаковки медицинского расходного материала, то есть трудовое воздействие и нагрузка были одинаковы для всех участников исследования. Первый этап исследования предполагал проведение измерений в группе практикантов ЦТРА до трудоустройства для определения АП и УФС в зависимости от группы, категории инвалидности, заболевания, пола и возраста. Следующее измерение было проведено после окончания трудовой практики, по истечении двух недель, после чего была проанализирована динамика полученных результатов.

При помощи программного обеспечения Stattech v. 2.6.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия) было проведено статистическое исследование полученных результатов. Алгоритм статистического анализа включал в себя определение распределения значений выборки, сравнение независимых и зависимых выборок до воздействия трудовой нагрузки и после, проведение бинарного логистически-регрессионного анализа (ROC-анализа). Для решения первого пункта статистического алгоритма были применены критерии Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk Test) и Колмогорова – Смирнова (Kolmogorova – Smirnova Test). Описание выборок гауссова распределения было представлено соответствующим образом: среднеарифметическая величина (M) \pm стандартное отклонение (SD). Если распределение не отвечало закону нормального распределения, то выборка была описана медианой (Me) и границами квартилей $Q1$ – $Q3$. Следующий этап статистического алгоритма, а именно сравнение незави-

симых выборок проводился при помощи t-критерия Стьюдента (t-test), при наличии нормального распределения и равенства дисперсий. В случае неравных дисперсий использовался t-критерий Уэлча (Welch's t-test), а при распределении, не отвечающим закону нормального распределения, был применен критерий Манн – Уитни (Mann – Whitney U-test). Также было проведено сравнение трех и более независимых групп при помощи критерия Крускала – Уолиса (Kruskal – Wallis H-test), критерия Даннетта (Dunnnett test) и поправки Холма – Бонферони (Holm – Bonferroni method) в рамках апостериорного анализа. Если распределение всех групп было нормальным, в этом случае использовался однофакторный дисперсионный анализ и критерий Тьюки (Tukey Test) апостериорных сравнений.

Сдвиг в значениях, то есть достоверность различий двух зависимых групп, при условии наличия распределения Гаусса, был доказан t-критерием Стьюдента для зависимых групп. При отсутствии нормального распределения или сравнении порядковых шкал был использован критерий Вилкоксона.

При нормальном распределении для определения степени и знака корреляции был использован коэффициент линейной корреляции Пирсона. Если распределение количественных признаков не отвечало законам нормального распределения, то был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Различие во всех группах сравнения определялось как статистически значимое при $p < 0,05$.

Для выполнения ROC-анализа было проведено построение ROC-кривых. В результате сравнения полученных статистических графиков были определены наивысшие значения индекса Юдена (Youden's index) и, соответственно, выявлены пороговые значения определяемых количественных признаков относительно бинарного классификатора.

В процессе работы были соблюдены основные биоэтические нормы (протокола ЛЭК ИГМА № 683 от 28.01.2020).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке динамики изменений АП в зависимости от категории инвалидности было показано, что до начала трудовой нагрузки группа инвалидов по общему заболеванию и инвалидов детства не имела значимых статистических отличий. Однако после оказания данной нагрузки были выявлены отличия по данному показателю между группами ($p = 0,013$). Как видно из табл. 1, достоверное изменение АП у представителей группы инвалидов детства в сторону уменьшения ($p = 0,027$) – основная причина этому. По алгоритму интерпретации данной методики уменьшение значения уровня АП по Р.М. Баевскому соответствует увеличению уровня адаптации и уменьшению функционального напряжения.

Таблица 1

Динамика показателей АП и УФС у людей с инвалидностью в процессе трудовой деятельности

Групповой критерий	Этап исследования	АП, баллы	УФС, ед.
Категория инвалидности	Инвалиды детства (Me [Q25; Q75])		
	I	2,38 [2,07–2,98]	0,47 [0,3–0,65]
	II	2,36 [1,98–2,83]*#	0,58 [0,38–0,68]*#
	Инвалиды по общему заболеванию, (Me [Q25; Q75])		
	I	2,57 [2,29–2,98]	0,52 [0,37–0,63]
	II	2,66 [2,42–3,11]*	0,43 [0,32–0,58]*
Инвалидизирующее заболевание	Заболевание CCC (Me [Q25; Q75], M ± SD)		
	I	3,07 [2,47–3,43]	0,34 ± 0,32
	II	3,1 [2,64–3,42]	0,25 ± 0,43
	Заболевание психоневрологической сферы (Me [Q25; Q75], M ± SD)		
	I	2,54 [2,21–3,01]	0,48 ± 0,21
	II	2,47 [2,06–2,93]*#	0,54 ± 0,20
	Патология опорно-двигательного аппарата (Me [Q25; Q75], M ± SD)		
	I	2,37 [1,9–2,81]	0,55 ± 0,17
II	2,58 [2,09–2,75]	0,45 ± 0,16*#	

* $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями; # $p < 0,05$ различие между группами; I – до воздействия трудовой нагрузки, II – после воздействия трудовой нагрузки.

Проводя оценку изменений уровня АП при воздействии трудовой нагрузки, относительно групп с различным инвалидизирующим заболеванием, определили отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами до начала трудовой практики в ЦТРА и наличие достоверных различий после окончания воздействия трудовой нагрузки ($p = 0,040$). Данные представлены в табл. 1, из которых видно, что причина такой динамики – статистически значимое уменьшение уровня АП у людей с инвалидностью в психоневрологической сфере ($p = 0,033$).

Мониторинг УФС по групповому критерию категория инвалидности показал, что до оказания трудовой нагрузки уровень физического состояния не имел статистически значимых различий между группами инвалидов детства и инвалидов по общему заболеванию. Но после окончания трудовой практики расхождения между данными группами имели достоверные значения ($p = 0,028$), по причине значимого изменения УФС внутри группы «инвалид детства» ($p = 0,024$).

Анализ динамики УФС у трудящихся инвалидов в зависимости от инвалидизирующей патологии обнаружил статистически значимые отличия между изучаемыми группами по окончании трудовой нагрузки ($p = 0,018$), а также достоверные сдвиги в значениях в группе инвалидов с патологией ОДА ($p = 0,047$).

Также была проанализирована структура группы «инвалид детства» относительно показателя уровень АП и УФС до и после трудового воздействия. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Анализ структуры группы «инвалид детства» по показателям АП и УФС до и после трудового воздействия

Показатели, %	Этапы наблюдения		P
	до начала трудовой практики	по окончании трудовой практики	
Адаптационный потенциал			
Напряжение адаптации	60,6	54,5	0,020*
Неудовлетворительная адаптация	12,1	9,1	
Срыв адаптации	3,0	0,0	
Удовлетворительная адаптация	24,2	36,4	
Уровень физического состояния			
Низкий УФС	24,2	15,2	0,002*
УФС ниже среднего	21,2	6,1	
Средний УФС	12,1	24,2	
УФС выше среднего	21,2	12,1	
Высокий УФС	21,2	42,4	

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ показал достоверное изменение структуры группы инвалидов детства до и после трудовой практики ($p = 0,020$, используемый метод: критерий Уилкоксона). Количество практикантов ЦТРА с удовлетворительным уровнем адаптации увеличилось с 24,2 до 36,4 %,

уменьшилось количество участников группы с неудовлетворительным уровнем адаптации с 12,1 до 9,1 % и срывом адаптации с 3 до 0 % соответственно (рис. 1).

Проводя анализ структуры состава группы «инвалид детства» по показателю «уровень физического состояния» до начала и после трудовой практики, определили достоверные изменения ($p = 0,002$).

Количество респондентов с высоким уровнем физического состояния изменилось с 21,2 до 42,4 %, значительно уменьшился процент людей с низким УФС, с 24,2 до 15,2 % и УФС ниже среднего, с 21,2 до 6,1 % соответственно. Количество людей со средним уровнем физического состояния также изменился с 12,1 до 24,2 % (рис. 2.)

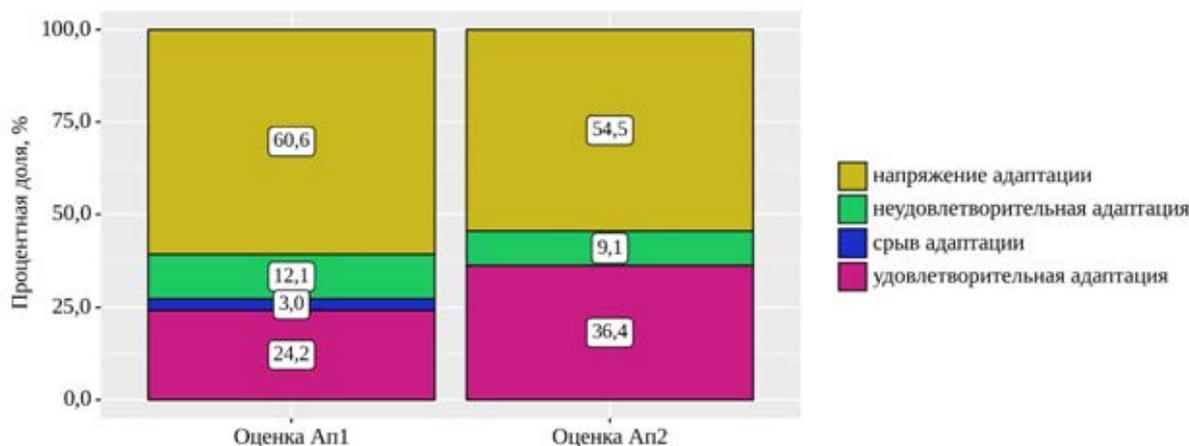


Рис. 1. Динамика структуры уровня АП в группе «инвалид детства»

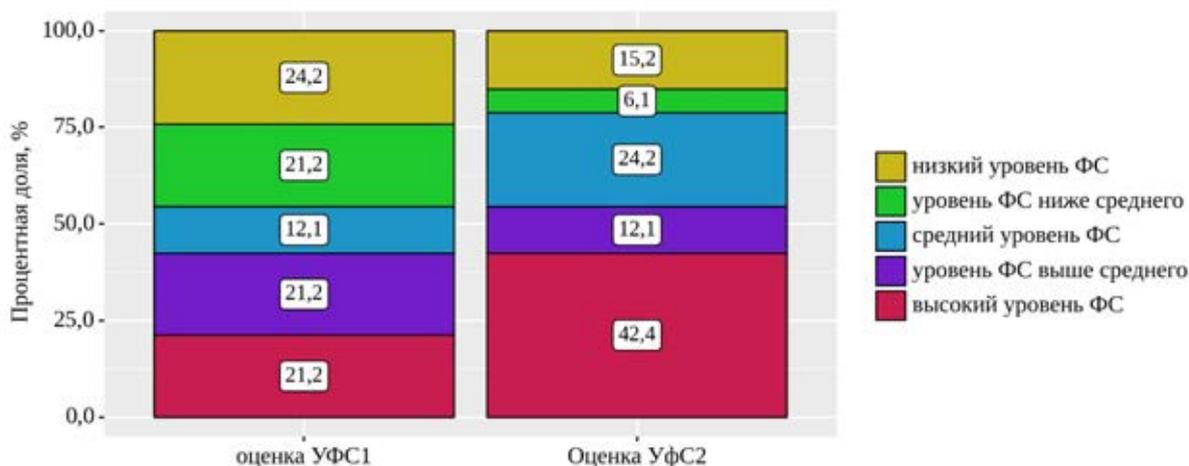


Рис. 2. Динамика структуры УФС в группе «инвалид детства»

Анализ полученных результатов определил, что основными факторами, влияющими на уровень АП по Р.М. Баевскому и УФС по Е.А. Пироговой у инвалидов в процессе трудовой деятельности, определяющими направление развития и, в то же время, ограничивающими их, являются категория инвалидности и инвалидизирующая патология. Так, достоверное уменьшение значения уровня АП и увеличение УФС у инвалидов с детства показывает, что физиологическая адаптация к трудовой нагрузке данной группы проходит благоприятнее, чем адаптация инвалидов по общему заболеванию. Подобная направленность результатов относитель-

но категории инвалидности была описана в работе по изучению социально-психологической адаптации на рабочем месте людей с инвалидностью с детства и инвалидов, приобретших данный статус в совершеннолетнем возрасте. Автор утверждает, что те люди, которые приобрели статус инвалидности взрослыми, имеют проблемы со вторым этапом социализации, включающий в себя самоопределение в группе, а именно при трудоустройстве, в результате сниженной социально-психологической адаптации [6]. Другое психологическое исследование адаптации у представителей с инвалидностью с поражением опорно-двигательного аппарата

имеет результаты, сопоставимые с результатами, полученными в этом исследовании, которые выявляют сниженную эмоциональную адаптивность данной категории граждан [7].

Следовательно, расчетные индексы, полученные на основе морфофункциональных показателей, определяются, прежде всего, специфическими детерминативными факторами (категория инвалидности, инвалидизирующее заболевание) и в меньшей степени зависят от неспецифических, общефизиологических факторов (пол и возраст). Отсутствие значительных гендерных отличий относительно уровня АП по Р.М. Баевскому показали результаты исследования С.В. Михайловой с соавторами, которые проводились в центрах здоровья на протяжении 5 лет. Оценка уровня АП относительно возраста выявила тот факт, что основные отличия наблюдались у людей после 60 лет [8]. Данные результаты подтверждают заключения, полученные в ходе настоящего исследования, о незначительной зависимости морфометрических индексов от поло-возрастных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень АП и УФС у инвалидов в процессе трудовой деятельности в большей степени зависит от специфических детерминативных факторов (категория инвалидности и инвалидизирующее заболевание).

Динамика уровня АП и УФС у инвалидов с детства при действии трудовой нагрузки имеет положительную направленность, следовательно, трудовая нагрузка оказывает благоприятное воздействие на данную категорию граждан.

У инвалидов с поражением опорно-двигательного аппарата при воздействии трудовой нагрузки показатель УФС имеет отрицательную динамику, что указывает на низкие адаптационно-приспособительные способности данной группы населения с инвалидностью.

СПИСОК ИСЧТОЧНИКОВ

1. Волкова Т.И., Таланцева В.К., Алтынова Н.В. Состояние здоровья и уровень профессионального «выгорания» у работников педагогической сферы. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020;66-4:49–52.
2. Волкова Т.И., Таланцева В.К., Пьянзина Н.Н. Соматический статус женщин, имеющих разный уровень двигательной активности. *Известия тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт*. 2021;1:9–16.
3. Лукина Л.Б., Тарасенко И.Р., Троценко Н.Н. и др. Влияние высокоинтенсивных тренировок на физическую подготовленность студенток Северо-Кавказского федерального университета. *Наука и спорт: современные тенденции*. 2021;2(9):74–81.
4. Расулова З.Д., Шайхова У.Р., Валижанова З.И. и др. Разработка комплекса физической реабилитации больных

с метаболическим синдромом. *Достижения науки и образования*. 2022;3(83):83–88.

5. Скок Н.И. К вопросу о влиянии на адаптацию ограниченных возможностей здоровья человека. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2014;13(342):120–124.
6. Тельминова К. В. Различия социализации взрослых в условиях врожденной и приобретенной инвалидности. *Известия РГПУ им. А.И. Герцена*. 2021;200:174–181.
7. Разуваева Т. Н., Пчелкина Е.П., Гут Ю.Н., Локтева А.В. Эмоционально-волевые особенности инвалидов с поражением опорно-двигательного аппарата. *Научный результат. Педагогика и психология образования*. 2021;2:89–101.
8. Михайлова С.В. Физиологические особенности адаптивных реакций организма. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2018;3:24–37.

REFERENCES

1. Volkova T.I., Talantseva V.K., Altynova N.V. The state of health and the level of professional “burnout” among employees of the pedagogical sphere. *Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya = Problems of modern pedagogical education*. 2020;66-4:49–52. (In Russ.).
2. Volkova T.I., Talantseva V.K., Pianzina N.N. Somatic status of women with different levels of motor activity. *Izvestiya Tula State University. Fizicheskaya kultura. Sport*. 2021;1:9–16. (In Russ.).
3. Lukina L.B., Tarasenko I.R., Trotsenko N.N. et al. The influence of high-intensity training on the physical fitness of female students of the North Caucasus Federal University. *Nauka i sport: sovremennyye tendentsii = Science and Sport: Current Trends*. 2021;2(9):74–81. (In Russ.).
4. Rasulova Z.D., Shaykhova U.R., Valizhanova Z.I. et al. Development of a complex of physical rehabilitation of patients with metabolic syndrome. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya = Achievements of science and education*. 2022;3(83):83–88. (In Russ.).
5. Skok N.I. On the issue of the impact on the adaptation of limited human health. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Chelyabinsk State University*. 2014;13(342):120–124. (In Russ.).
6. Telminova K.V. The difference between the socialization of adults in conditions of congenital and acquired disability. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities & Sciences*. 2021;200:174–181. (In Russ.).
7. Razuvayeva T. N., Pchelkina E.P., Gut Yu.N., Lokteva A.V. Emotional and volitional features of disabled people with a lesion of the musculoskeletal system. *Nauchnyy rezultat. Pedagogika i psikhologiya obrazovaniya = Scientific result. Pedagogy and psychology of education*. 2021;2:89–101. (In Russ.).
8. Mikhaylova S.V. Physiological features of adaptive reactions of the organism. *Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii = Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2018;3:24–37. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Е.А. Наговицына – ассистент кафедры нормальной физиологии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; elena34nv@eandex.ru

Н.Н. Васильева – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия; doctornava@list.ru

Статья поступила в редакцию 05.06.2024; одобрена после рецензирования 26.03.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

E.A. Nagovitsyna – Assistant at the Department of Normal Physiology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; elena34nv@eandex.ru

N.N. Vasilyeva – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Normal Physiology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia; doctornava@list.ru

The article was submitted 05.06.2024; approved after reviewing 26.03.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Профилактика послеоперационной контрактуры жевательных мышц с использованием многофункционального гнатического устройства при удалении ретенированных зубов

Ю.А. Македонова^{1,2}, А.А. Воробьев^{1,2}, А.В. Александров^{1,2}, Е.Н. Ярыгина¹✉,
А.В. Пузикова¹, В.Д. Шишкин¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Полноценная реабилитация пациентов после атипичного удаления зубов мудрости не стоит в ряду приоритетных вопросов стоматологии, однако длительность и тяжесть послеоперационной воспалительной контрактуры жевательных мышц значительно влияет на характер течения послеоперационного периода, увеличивая сроки нетрудоспособности пациента. Многочисленные исследования указывают на целесообразность местного воздействия на ткани с целью улучшения крово- и лимфообращения в зоне воспаления, что усиливает обмен межклеточной жидкости и расслабляет жевательную мускулатуру. Авторами предложен способ адаптивной миогимнастики для ранней реабилитации пациентов и доказана эффективность его применения.

Ключевые слова: воспалительная контрактура, миогимнастика, многофункциональное гнатическое устройство, удаление зубов, хирургическая стоматология

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-93-98>

Prevention of postoperative contracture of the masticatory muscles using a multifunctional gnathic device when removing retinated teeth

Yu.A. Makedonova^{1,2}, A.A. Vorobyov^{1,2}, A.V. Alexandrov^{1,2}, E.N. Yarygina¹✉, A.V. Puzikova¹, V.D. Shishkin¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. Full rehabilitation of patients after atypical extraction of wisdom teeth is not among the priority issues in dentistry, however, the duration and severity of postoperative inflammatory contracture of the masticatory muscles significantly affects the duration of the postoperative period, increasing the patient's period of disability. Numerous studies indicate the advisability of local effects on tissues in order to improve blood and lymph circulation in the area of inflammation, which enhances the exchange of intercellular fluid and relaxes the masticatory muscles. A method of adaptive myogymnastics for early rehabilitation of patients is proposed and proved the effectiveness of its use.

Keywords: inflammatory contracture, myogymnastics, multifunctional gnathic device, tooth extraction, surgical dentistry

Операция атипичного удаления нижних и верхних третьих моляров в повседневной практике врача стоматолога-хирурга занимает значительное место [1]. Это обусловлено увеличением количества челюстно-лицевых и дентоальвеолярных аномалий, а также востребованностью ортодонтического лечения [2]. Усовершенствование методик оперативного вмешательства, появление нового стоматологического оборудования позволяет хирургу-стоматологу проводить удаление ретенированных зубов в неблагоприятных анатомических условиях, расположенных глубоко в костной ткани, в непосредственной близости с другими анатомическими образованиями (верхнечелюстной пазухой, нижнеальвеолярным каналом и др.) [3, 4].

Однако вследствие таких стоматологических оперативных вмешательств возникают предсказуемые послеоперационные осложнения, такие как воспалительная контрактура жевательных мышц, вызванная травмой и коллатеральным отеком мягких тканей, влияющая на функцию жевания, глотания, речи, эстетики, что может способствовать значительному ухудшению качества жизни пациента. Отсутствие терапевтического воздействия на послеоперационную контрактуру жевательной мускулатуры может привести к стойким, выраженным ограничениям [5, 6, 7].

Понимание о характере послеоперационных осложнений и остаточных явлений имеет большую значимость в реабилитационной терапии пациентов, конечная цель которой, конечно же, полное восстановление

функции в кратчайшие сроки [8, 9, 10]. Основным аспектом мероприятий по реабилитации является комплексность воздействия на пораженные ткани, включающее методы ЛФК и механотерапии [11].

Самостоятельное проведение ЛФК при ограниченном открывании полости рта пациентами затруднено, в настоящее время нет комплекса физических упражнений, оказывающих влияние на функцию опускания нижней челюсти при послеоперационной контрактуре. Авторами было разработано «Гнатическое устройство» RU 2 744 236 C1 Российский патент 2021 года по МПК А61С7/36 А61С7/00 [1]. Многофункциональное гнатическое устройство представляет собой аппарат трапециевидной формы, изготовленный из силикона и имеющий внутреннюю воздушную полость. За счет эластичного материала в своей структуре и воздушной полости устройство возможно сжимать и помещать в рот пациента с выраженным ограничением открывания рта, а затем, увеличивая внутреннее давление устройства при помощи внешнего компрессора, обеспечивать равномерное мягкое давление на зубные ряды, способствуя разобщению верхней и нижней челюсти [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность применения многофункционального устройства для профилактики стойких контрактур жевательной мускулатуры при удалении ретенированных третьих моляров в послеоперационном периоде.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 47 человек, из которых были отобраны 32 человека в соответствии с критериями включения и не включения. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ВолГМУ № 2022/148 от 30.09.2022.

Критериями включения в группу исследования были:

- информированное добровольное согласие пациентов на прохождение всего объема исследований, предусмотренных протоколом;
- отсутствие острых соматических заболеваний;
- лица в возрасте от 18 до 44 лет, молодой возраст согласно классификации ВОЗ;
- верификация диагноза: код по МКБ-10 – K01.0 – ретенированные зубы; K07.3 – аномалия положения зуба.

Критерии исключения:

- отсутствие информированного согласия пациентов;
- наличие воспалительных процессов в челюстно-лицевой области (абсцессы, флегмоны);
- злокачественные новообразования ЧЛЮ;
- заболевания ВНЧС, имеющие деструктивный характер;
- лица младше 18 лет и старше 44 лет;

- непереносимость компонентов гнатического устройства;

- социально не защищенные слои населения.

Всем пациентам, отобраным в исследование, проведено обследование в соответствии рекомендациями Национального руководства «Хирургическая стоматология» автор Кулаков А.А. (2021 г.): сбор жалоб, анамнеза, внеротовой и интратротовой осмотр, оценка состояния височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц.

Дополнительные методы обследования включали в себя проведение конусно-лучевой компьютерной томографии (рис. 1), измерение расстояния между центральными резцами нижней и верхней челюсти (рис. 2), для оценки функционального состояния жевательных мышц было проведено электромиографическое исследование.

В послеоперационном периоде пациенты наблюдались на следующий день после удаления и на 2-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки.

Нами было отобрано 32 пациента, 21 женщина (65 %), 11 мужчин (35 %), все пациенты соответствовали критериям включения.

Пациенты были равномерно распределены в две группы: 1 – основная группа, пациентам этой группы в послеоперационном периоде была назначена антибактериальная, симптоматическая медикаментозная терапия, антисептические ванночки, а также комплекс адаптивной миогимнастики с применением многофункционального гнатического устройства (рис. 3); 2 – контрольная группа – пациентам данной группы также назначена антибактериальная, симптоматическая медикаментозная терапия, антисептические ванночки, а также проведение самостоятельной миогимнастики.

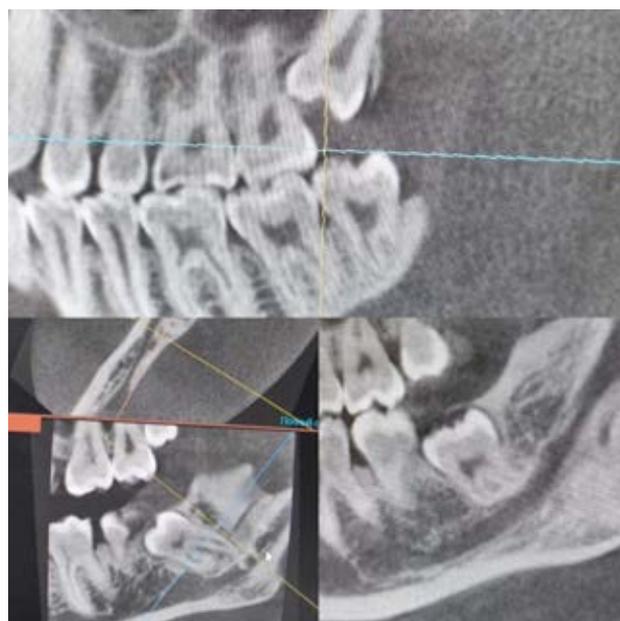


Рис. 1. Конусно-лучевая компьютерная томография



Рис. 2. Измерение расстояние между центральными резцами

Разработанный комплекс адаптивной миогимнастики с применением многофункционального гнатического устройства представляет собой комплекс упражнений, основанный на возможности устройства осуществлять контролируемое расширение объема устройства. Все пациенты были обучены методике использования аппарата. Устройство применялось пациентами со следующего дня после удаления зуба 3 раза в день до 2 минут за сеанс на протяжении недели.

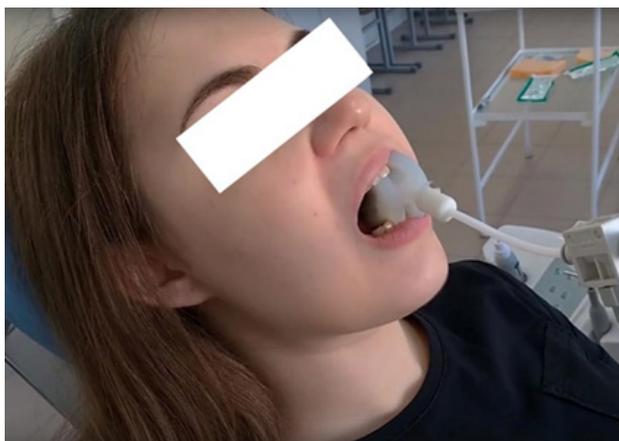


Рис. 3. Применение многофункционального устройства пациентом

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед проведением операции всем пациентам было проведено измерение объема открывания рта, среднее значение варьировалось в пределах $(46,23 \pm 1,32)$ мм.

Всем пациентам проведено обследование, составлен план лечения. Операция атипичного удаления проводилась максимально щадящим способом с отслаиванием слизисто-надкостничного лоскута, трепанацией кортикальной пластинки костной и фрагментацией удаляемого зуба. Операционная рана заполнялась остеопластическим материалом, слизисто-надкостничный лоскут укладывался на место, накладывались узловые швы синтетическим, монофиламентным шовным материалом (рис. 4).



Рис. 4. Состояние лунок удаленных ретинированных зубов

Пациентам назначалась антибактериальная, противовоспалительная и десенсибилизирующая терапия, антисептическая обработка хлоргексидином биглюконатом 0,05 %. При осмотре на следующий день все пациенты предъявляли жалобы на боль в области угла нижней челюсти соответствующей стороны, припухлость мягких тканей щеки и поднижнечелюстной области, затрудненное открывание рта, боль при глотании. Объективно отмечалось нарушение конфигурации лица, за счет отека мягких тканей щеки и поднижнечелюстной области соответствующей стороны, ограничение открывания рта до $(32,67 \pm 0,78)$ мм, увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов с соответствующей стороны, умеренная гиперемия слизистой в области операционной раны, пальпация слизистой оболочки в области операционной раны болезненная, отделяемого не наблюдалось.

В I группе пациентов после проведения измерений было назначен комплекс адаптивной миогимнастики с применением многофункционального гнатического устройства. Объем открывания рта составил на 2-е сутки $(39,46 \pm 1,13)$ мм; на 3-и сутки

$(41,74 \pm 0,74)$ мм; на 5-е сутки $(45,49 \pm 0,92)$ мм; на 7-е сутки $(45,63 \pm 1,17)$ мм.

Во II группе исследуемых после проведения измерений был назначен классический протокол реабилитации пациентов с самостоятельным проведением миогимнастики. Объем открывания рта составил на 2-е сутки $(35,78 \pm 0,87)$ мм; на 3-и сутки $(37,36 \pm 0,83)$ мм; на 5-е сутки $(40,21 \pm 0,94)$ мм; на 7-е сутки $(44,89 \pm 1,24)$ мм (рис. 5).

В обеих группах проводилось электромиографическое (ЭМГ) исследование в указанные сроки (рис. 6), при проведении ЭМГ исследование проводилось на стороне, где была проведена операция, для оценки изменения биопотенциалов жевательной мускулатуры, а именно собственно жевательной мышцы и височной мышцы. Ключевым показателем был отобран результат средней амплитуды биопотенциалов. Исследование проводилось на четырехканальном электромиографе «Сипапсис» (рис. 6).

Динамика изменений средней амплитуды височной мышцы в группах сравнения представлена в табл. 1. Динамика изменений средней амплитуды жевательной мышцы представлена в табл. 2.

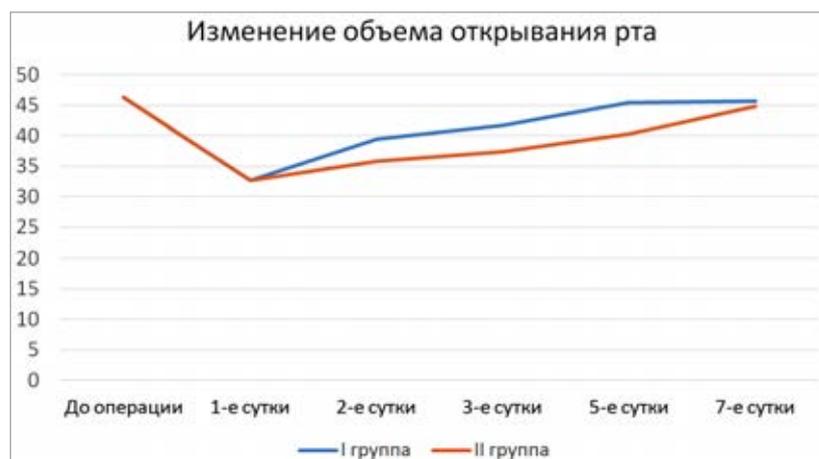


Рис. 5. Диаграмма изменения объема открывания рта



Рис. 6. Проведение электромиографического обследования

Таблица 1

Динамика показателей электромиографического обследования височной мышцы в основной и контрольной группах

Группа	Средняя амплитуда, мкВ					
	до операции	1-е сутки после операции	2-е сутки после операции	3-е сутки после операции	5-е сутки после операции	7-е сутки после операции
I	144,28 ± 8,38	327,87 ± 0,13,11	241,54 ± 12,56	203,36 ± 9,36	186,72 ± 10,63	154,11 ± 7,88
II	136,33 ± 6,78	309,76 ± 9,74	286,82 ± 11,37	258,14 ± 8,46	201,91 ± 9,89	153,92 ± 9,63

Таблица 2

Динамика показателей электромиографии жевательной мышцы в основной и контрольной группах

Группа	Средняя амплитуда, мкВ					
	до операции	1-е сутки после операции	2-е сутки после операции	3-е сутки после операции	5-е сутки после операции	7-е сутки после операции
I	374,64 ± 12,68	560,47 ± 14,52	489,88 ± 10,87	431,12 ± 8,53	389,39 ± 10,91	382,57 ± 8,12
II	361,59 ± 11,9	578,63 ± 13,78	524,71 ± 12,47	470,22 ± 11,24	410,31 ± 9,61	375,95 ± 7,14

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании адаптивной миогимнастики с применением многофункционального гнатического устройства в основной группе пациентов отмечается увеличение объема открывания рта уже на 2-е сутки после проведенной манипуляции (1-е сутки применения устройства), что объясняется механическим растяжением жевательной мускулатуры. В дальнейшем динамика увеличения объема открывания рта также более выраженная, по сравнению с контрольной группой. Таким образом, такого типа механотерапия позволяет также устранить венозный застой, улучшить кровообращение и лимфодренаж, что способствует ускорению обменных процессов и расслабляет жевательную мускулатуру. Также пациенты после использования аппарата отмечали уменьшение отека и болезненности в области проведенной манипуляции в более короткие сроки, улучшение общего состояния, возможность полноценного принятия пищи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение многофункционального устройства приводит к более полной реабилитации пациентов в раннем послеоперационном периоде после атипичного удаления ретинированных третьих моляров, а также сводит к минимуму возможность появления стойкой послеоперационной контрактуры жевательной мускулатуры.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Воробьев А.А., Македонова Ю.А., Александров А.В., Зозуля Е.Ю. Гнатическое устройство. Патент № RU2744236 от 04.03.2021. URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2023-11/189091-04_03_2021_patent.pdf.
2. Акимочкина Л.А., Цициашвили А.М., Гуревич К.Г. и др. Оценка эффективности применения нутритивной поддержки в сочетании с инъекциями кортикостероидов у пациентов при стоматологических хирургических вмешательствах на основании клинических данных и данных региональной биоимпедансометрии. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023;17(4):7–13. doi: 10.24412/2075-4094-2023-4-1-1.
3. Гребенникова И.П., Робустова Т.Г., Куприн П.В. Послеоперационная реабилитация больных после сложного удаления зубов. *Dental Forum*. 2015;4:25. EDN UMUHDH.
4. Харитонов Д.Ю. Основные реабилитационные мероприятия, улучшающие качество жизни пациентов, перенесших хирургические операции в зубочелюстной системе. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2016;18(11):41–44.
5. Прозорова Н.В., Кириллова А.В., Гилина Т.А. Электромиография – как объективный метод анализа функционального состояния зубочелюстной системы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2017;2:56–58.

6. Олесов Е.Е., Екушева Е.В., Иванов А.С. и др. Особенности результатов электромиографии мышц челюстно-лицевой области и психологического обследования у лиц стрессогенных профессий. *Клиническая стоматология*. 2020;95(3):8–12.

7. Македонова Ю.А., Воробьев А.А., Yavuz I. и др. Первый опыт применения пневмотренажера-роторасширителя в ежедневной практике врача-стоматолога. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2021;4:25–31. EDN XKOVYE.

8. Bae Y., Park Y The Effect of Relaxation Exercises for the Masticator Muscles on Temporomandibular Joint Dysfunction (TMD). *Journal of physical therapy science*. 2013;25:583–586.

9. Freesmeyer W.B., Fussnegger M.R., Ahlers M.O. Diagnostic and therapeutic-restorative procedures for masticatory dysfunctions. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2005;4:1–29.

10. Kijak E., Lietz-Kijak E., Śliwiński Z., Frączak B. Muscle activity in the course of rehabilitation of masticatory motor system functional disorders. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej*. 2013;67:507–516.

11. Nicolakis P., Erdogmus C.B., Kopf A. et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Journal of oral rehabilitation*. 2001;28:1158–1164.

REFERENCES

1. Vorobyov A.A., Makedonova Yu.A., Alexandrov A.V., Zozulya E.Yu. Gnatic device. Patent No. RU2744236 dated 03/04/2021. (In Russ.) URL: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2023-11/189091-04_03_2021_patent.pdf.
2. Akimochkina L.A., Tsitsiashvili A.M., Gurevich K.G. et al. Evaluation of the effectiveness of nutritional support in combination with corticosteroid injections in patients with dental surgery based on clinical data and regional bioimpedance data. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie = Journal of new medical technologies, eEdition*. 2023;17(4):7–13. (In Russ.) doi: 10.24412/2075-4094-2023-4-1-1.
3. Grebennikova I.P., Robustova T.G., Kuprin P.V. Postoperative rehabilitation of patients after complex tooth extraction. *Dental Forum*. 2015;4:25. (In Russ.) EDN UMUHDH.
4. Kharitonov D.Yu. The main rehabilitation measures that improve the quality of life of patients who have undergone surgical operations in the dental system. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal "Pul's" = Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*. 2016;18(11):41–44. (In Russ.).
5. Prozorova N.V., Kirillova A.V., Gilina T.A. Electromyography as an objective method of analyzing the functional state of the dental system. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2017;2:56–58. (In Russ.).
6. Olesov E.E., Yekusheva E.V., Ivanov A.S. et al. Features of the results of electromyography of the muscles of the maxillofacial region and psychological examination in persons of stressful professions. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry (Russia)*. 2020;95(3):8–12. (In Russ.).

7. Makedonova Yu.A., Vorobyev A.A., Yavuz I. et al. The first experience of using a pneumatic mouth expander in the daily practice of a dentist. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd scientific and medical journal*. 2021;4:25–31. (In Russ.) EDN XKOVYE.

8. Bae Y., Park Y The Effect of Relaxation Exercises for the Masticator Muscles on Temporomandibular Joint Dysfunction (TMD). *Journal of physical therapy science*. 2013;25:583–586.

9. Freesmeyer W.B., Fussnegger M.R., Ahlers M.O. Diagnostic and therapeutic-restorative procedures for masticatory

dysfunctions. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2005;4:1–29.

10. Kijak E., Lietz-Kijak E., Śliwiński Z., Frączak B Muscle activity in the course of rehabilitation of masticatory motor system functional disorders. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej*. 2013;67:507–516.

11. Nicolakis P., Erdogmus C.B., Kopf A. et al. Effectiveness of exercise therapy in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *Journal of oral rehabilitation*. 2001;28:1158–1164.

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

Информация об авторах

Юлия Алексеевна Македонова – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Александр Александрович Воробьев – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, заместитель директора Федерального центра поддержки разработки и производства экзопротезов и экзоскелетов, Волгоградский государственный медицинский университет Волгоград, Россия; cos@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0505>

Александр Викторович Александров – ассистент кафедры стоматологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия; dr.aleksandrov12@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1905-7723>

Елена Николаевна Ярыгина – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; [✉]elyarygina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8478-9648>

Алла Владимировна Пузикова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; AllaSavitskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2873-9953>

Владислав Денисович Шишкин – студент 5-го курса стоматологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; shi10204871@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3895-2600>

Статья поступила в редакцию 14.12.2024; одобрена после рецензирования 03.04.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Yulia A. Makedonova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; mihai-m@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5546-8570>

Alexander A. Vorobyov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Deputy Director of the Federal Center for Support of the Development and Production of Exoprostheses and Exoskeletons, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; cos@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0505>

Alexander V. Alexandrov – Assistant of the Department of Dentistry, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia; dr.aleksandrov12@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1905-7723>

Elena N. Yarygina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; [✉]elyarygina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8478-9648>

Alla V. Puzikova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; AllaSavitskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2873-9953>

Vladislav D. Shishkin – 5th year student of the Faculty of Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; shi10204871@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3895-2600>

The article was submitted 14.12.2024; approved after reviewing 03.04.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Изменение уровней аутоантител к нейрорецепторам в сыворотке крови и ткани головного мозга крыс в динамике при хроническом введении бромокриптина

Мария Владимировна Батурина^{1,2}✉, Екатерина Владимировна Грудина²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Центр клинической фармакологии и фармакотерапии, Ставрополь, Россия

Аннотация. Опыты были выполнены на 46 белых лабораторных крысах самцах линии Wistar с массой тела 250–280 г. Животным внутривенно ежедневно в течение 28 суток вводили бромокриптин в дозе 1 мг/кг и, в качестве контроля, физиологический раствор. У животных, получавших бромокриптин, было обнаружено накопление по сравнению с контрольными животными аутоантител в сыворотке крови и в ткани головного мозга к нейрорецепторам: NMDA (субъединицы NR1, NR2A, NR2B) и к дофаминовым рецепторам первого и второго типов (DR1 и DR2). При этом содержание аутоантител в головном мозге было существенно ниже. Высокие уровни аутоантител были выявлены через 2 и 4 недели от начала иммунизации животных. После завершения хронического введения бромокриптина высокий уровень аутоантител сохранялся через 3 и 7 суток после последнего введения препарата. Через 14 дней после завершения инъекций содержание аутоантител в крови и головном мозге существенно снизилось. В группе крыс, у которых определяли аутоантитела через 4 недели после завершения инъекций, их уровень не отличался от значений у контрольных животных. Было обнаружено увеличение аутоантител к белку S100B. Уровни аутоантител к белку S100B в сыворотке крови имели положительную умеренную связь с содержанием в ткани мозга аутоантител к NR2A, NR2B и к DR2. При этом корреляционных связей с уровнями ААТ к нейрорецепторам в крови не обнаруживалось.

Ключевые слова: бромокриптин, крысы, аутоантитела, NMDA рецепторы, дофаминовые рецепторы, белок S100B

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания АААА-А19-119010900 193-6, финансировалось Ставропольским государственным медицинским университетом.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-99-103>

Changes in the autoantibodies levels to neuroreceptors in the blood serum and brain tissue of rats during chronic administration of bromocriptine

Maria V. Baturina^{1,2}✉, Ekaterina V. Grudina²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russia

Abstract. The experiments were carried out on 46 white laboratory male rats Wistar with a body weight of 250–280 g. Animals were daily administered intraperitoneally for 28 days with bromocriptine at a dose of 1 mg/kg and, as a control, physiological saline. In animals treated with bromocriptine, an accumulation of autoantibodies in blood serum and in brain tissue to neuroreceptors was found compared to control animals: NMDA (subunits NR1, NR2A, NR2B) and to dopamine receptors of the first and second types (DR1 and DR2). At the same time, the level of autoantibodies in the brain was significantly lower. High levels of autoantibodies were detected after 2 and 4 weeks from the start of immunization of animals. After completion of the chronic administration of bromocriptine, a high level of autoantibodies persisted 3 and 7 days after the last administration of the drug. 14 days after completion of the injections, the level of autoantibodies in the blood and brain decreased significantly. In the group of rats in which autoantibodies were determined 4 weeks after completion of injections, their level did not differ from the values in control animals. An increase of autoantibodies to the S100B protein was found. The levels of autoantibodies to the S100B protein in the blood serum had a positive moderate relationship with the content of autoantibodies to NR2A, NR2B and DR2 in the brain tissue. At the same time, there were no correlations with the levels of ААТ to neuroreceptors in the blood.

Keywords: bromocriptine, rats, autoantibodies, NMDA receptors, dopamine receptors, S100B protein

Funding. The study was carried out within the framework of the state task АААА-А19-119010900 193-6, funded by the Stavropol State Medical University

Ранее нами было установлено, что при хроническом введении агонистов дофаминовых рецепторов – антипаркинсонических средств – у экспериментальных животных в сыворотке крови обнаруживается повышен-

ный уровень аутоантител к дофаминовым и к NMDA рецепторам [1]. При длительном введении антагонистов дофаминовых рецепторов нейролептиков также наблюдается повышение содержания аутоантител к этим же

рецепторам [2]. Интересно, что были установлены корреляционные связи между уровнями аутоантител и выраженностью каталептогенного действия галоперидола, а также изменение поведения крыс в ситуации «открытого поля» [3, 4]. Эти данные позволили предположить, что аутоантитела к нейрорецепторам, с которыми взаимодействуют нейро- и психотропные препараты, вероятно, принимают участие в реализации их специфической активности [5].

Способность аутоантител, циркулирующих в крови, проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и оказывать воздействие на рецепторы мозга обсуждается. Предполагается возможность интрацеллюлярного образования антител [6, 7]. Сравнительно недавно появилось несколько методически качественно выполненных работ, в которых приводятся данные, подтверждающие, что IgG способны диффундировать в ткань мозга у животных без повреждения гематоэнцефалического барьера [8]. В связи с этим представлялось интересным решить две задачи: выяснить способность аутоантител к нейрорецепторам проникать в ткани головного мозга у животных, а также изучить динамику уровней аутоантител в сыворотке крови и в тканях головного мозга в различные сроки хронического введения бромокриптина – прямого агониста дофаминовых рецепторов 2-го типа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить изменение уровней аутоантител к нейрорецепторам в сыворотке крови и ткани переднего мозга у крыс при хроническом введении бромокриптина.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты были выполнены на 46 белых лабораторных крысах самцах линии Wistar с массой тела 250–280 г, которые содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

Были сформированы 7 групп животных. Крысам контрольной группы (первая группа – 6 крыс) внутривенно вводили физиологический раствор. Остальные животные получали внутривенно бромокриптин в дозе 1 мг/кг: вторая группа (5 крыс) в течение 2 недель ежедневно, третья (5), четвертая (5), пятая (5), шестая (5) и седьмая (15 крыс) группы в течение 4 недель ежедневно.

После завершения инъекций у крыс забирали кровь по следующей схеме: первая группа (контрольная) – через 3 дня после последней инъекции физиологического раствора; вторая группа – на следующие сутки после завершения введения бромокриптина в течение 2 недель; третья группа – на следующие сутки после завершения введения бромокриптина в течение 4 недель; четвертая группа – через 3 суток после последней инъекции в течение 4 недель; пятая группа – через 7 суток; шестая группа – через 14 суток,

седьмая – через 4 недели после последней инъекции бромокриптина.

Кровь забирали в пробирки, отстаивали в течение 30 мин при температуре +37 °С, центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин. Полученные образцы сыворотки хранились в морозильной камере при температуре –40 °С. Животных (под общим обезболиванием препаратом «Золетил») декапитировали и извлекали головной мозг, который отмывали от крови холодным физиологическим раствором в течение 40–50 с, очищали от паутинной оболочки, обсушивали на фильтровальной бумаге и замораживали. Материал до проведения иммунологического тестирования хранился в морозильной камере при температуре –40° С. Перед исследованием на наличие аутоантител (ААТ) передний мозг взвешивали, измельчали и гомогенизировали механически, добавляли охлажденный фосфатно-солевой буферный раствор (рН 7,4) в соотношении ткань : буфер – 1 : 3, перемешивали, осаждали центрифугированием при 3000 об./мин в течение 10 мин. Надосадочная жидкость использовалась для проведения иммуноферментного анализа (ИФА).

Количественное определение уровней аутоантител в сыворотке крови и супернатанте гомогената головного мозга проводили с помощью ИФА. Оценивали концентрацию ААТ (IgG) в сыворотке крови и мозговой ткани к дофаминовым рецепторам 1-го и 2-го типов (DR1 и DR2), а также к NR1, NR2A, NR2B субъединицам NMDA рецептора. Содержание ААТ к белку S100B оценивали в сыворотке крови. На твердой фазе полистироловых планшетов был иммобилизован антиген соответствующего рецептора или белка S100B (Cloud-Clone Corp. – США/КНР). Применялись тест-системы, разработанные ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyplex Technologies, США) при длине волны 450 нм.

Статистический анализ полученных результатов измерений выполняли с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США). Учитывая, что распределения не соответствовали нормальному, по данным критерия Шапиро – Уилка, применяли методы непараметрической статистики.

Исследование выполнялось в соответствии с положениями Женевской конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных» и Хельсинкской декларацией 2000 г. о гуманном отношении к животным, а также Приказа МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы уровни естественных ААТ в сыворотке крови колебались в пределах 0,8–10,9 Ед/мл, а в ткани мозга – 1,0–1,8 Ед/мл.

Длительное ежедневное введение бромокриптина вызывало выраженное (по сравнению с контролем) нарастание содержания ААТ к нейрорецепторам и в сыворотке крови (табл. 1), и в ткани головного мозга. При этом уровни ААТ в мозговой ткани были на порядок ниже (табл. 2), чем в сыворотке, что можно объяснить функционированием ГЭБ.

Анализ динамики ААТ в сыворотке крови показывает, что их уровень нарастал к концу инъекционной процедуры (4 недели введения) и начинал снижаться через 7 суток, и особенно через 14 суток после последней инъекции бромокриптина. Следует обратить внимание на то, что уровень ААТ к дофаминовым рецепторам начинал снижаться уже через 3 суток после последнего

введения препарата. При этом содержание ААТ к NMDA рецепторам (NR1 и NR2A) в эти сроки еще продолжало нарастать. Через 4 недели после прекращения введения бромокриптина уровень ААТ в сыворотке крови был сопоставим с их содержанием у контрольных животных. Изменение содержания ААТ к белку S100B происходило аналогичным образом: было наибольшим через 4 недели иммунизации и затем постепенно снижалось.

В ткани переднего мозга крыс также обнаруживались высокие, по сравнению с контрольной группой крыс, уровни ААТ и к дофаминовым и NMDA рецепторам. Через 14 суток и через 4 недели после прекращения инъекций бромокриптина в ткани мозга уровни ААТ были сопоставимы с контролем.

Таблица 1

Изменение уровней аутоантител (Ед/мл) к нейрорецепторам и белку S100B в сыворотке крови у крыс [Ме (Q1–3)]

ААТ к мозговым антигенам	2 недели введения	4 недели введения	Через 3 суток после последней инъекции	Через 7 суток после последней инъекции	Через 14 суток после последней инъекции
DR1	164,0 (156,1–169,3)	195,6 (194,3–232,0)	162,5 (140,1–168,8)	126,4 (107,4–161,8)	83,3 (78,6–90,0)
DR2	109,0 (86,7–115,9)	170,2 (169,0–175,2)	136,0 (125,9–149,9)	109,5 (106,0–142,5)	62,6 (56,2–73,1)
NR1	84,6 (82,4–85,5)	151,5 (148,9–180,1)	162,4 (151,7–171,4)	161,8 (134,4–162,6)	68,1 (67,3–85,3)
NR2A	110,6 (105,5–136,6)	168,1 (144,9–173,0)	172,5 (168,0–189,4)	157,0 (150,5–161,7)	86,9 (74,8–87,1)
NR2B	89,1 (80,4–92,2)	178,2 (142,2–178,5)	169,5 (161,6–173,8)	155,2 (151,4–162,4)	60,3 (59,1–70,8)
Белок S100B	69,6 (67,8–71,7)	80,8 (67,7–88,0)	56,3 (50,7–56,4)	67,0 (65,1–69,5)	63,6 (56,3–75,7)

Таблица 2

Изменение уровней аутоантител (Ед/мл) к нейрорецепторам в ткани головного мозга крыс [Ме (Q1–3)]

ААТ мозговым антигенам	2 недели введения	4 недели введения	Через 3 суток после последней инъекции	Через 7 суток после последней инъекции	Через 14 суток после последней инъекции
DR1	12,4 (4,6–12,4)	20,9 (15,6–23,6)	12,4 (7,4–16,7)	11,5 (11,1–11,8)	1,45 (1,37–1,66)
DR2	10,6 (5,4–11,7)	15,6 (8,7–24,9)	7,4 (4,1–8,3)	5,1 (5,0–6,4)	1,8 (1,6–1,97)
NR1	11,4 (11,2–11,6)	11,0 (10,8–17,5)	12,5 (11,9–16,0)	9,4 (4,4–9,5)	1,5 (1,4–1,52)
NR2A	14,9 (14,1–18,0)	19,4 (14,0–23,4)	19,9 (17,1–21,2)	11,7 (9,0–11,8)	1,37 (1,32–1,75)
NR2B	12,1 (10,4–12,6)	12,5 (10,4–13,7)	12,9 (10,1–13,1)	9,1 (7,0–9,9)	1,7 (1,6–1,8)

Корреляционный анализ (по Спирмену) обнаружил, что полного параллелизма между концентрацией ААТ в сыворотке крови и в ткани мозга не прослеживается. Уровень ААТ к NR2A был умеренно связан с содержанием в ткани мозга ААТ к NR1 ($r = 0,4185$; $p < 0,05$), NR2A ($r = 0,4223$; $p < 0,05$), NR2B ($r = 0,4215$;

$p < 0,05$), и заметно с DR2 ($r = 0,5261$; $p < 0,05$). Выявлялась умеренная связь между ААТ к NR2B в сыворотке и содержанием DR2 в ткани мозга ($r = 0,4538$). Содержание ААТ к DR1 в сыворотке было связано умеренно с уровнем в мозге ААТ к NR1 ($r = 0,4215$; $p < 0,05$), NR2A ($r = 0,4969$; $p < 0,05$), заметно с мозговыми ААТ

к NR2B ($r = 0,5592$; $p < 0,05$). Концентрация ААТ к DR2 была заметно связана с содержанием ААТ к этим же рецепторам в мозговой ткани ($r = 0,5769$; $p < 0,05$).

Интересно, что сывороточный уровень ААТ к белку S100B был умеренно связан с содержанием в ткани мозга ААТ к NR2A ($r = 0,4700$; $p < 0,05$), NR2B ($r = 0,4423$; $p < 0,05$) и к DR2 ($r = 0,5030$; $p < 0,05$). При этом корреляционных связей с уровнями ААТ к нейрорецепторам в крови не обнаруживалось.

Таким образом, выполненное исследование подтвердило ранее полученные данные о способности агонистов дофаминовых рецепторов повышать уровень ААТ (IgG) к дофаминовым (DR1 DR2) и к NMDA рецепторам [1, 2]. При этом было установлено, что содержание ААТ в сыворотке крови у иммунизированных животных остается высоким (по сравнению с контролем) через 7 и 14 суток после последней инъекции бромокриптина. Через 4 недели после завершения процедуры иммунизации содержание ААТ в сыворотке крови было таким же, как и у контрольной группы крыс. Важно, что хроническое применение бромокриптина вызывало повышение количества ААТ и ткани головного мозга животных. При этом достаточно высокое содержание ААТ сохранялось в течение 7 суток после последней инъекции препарата. Обнаруженная способность ААТ (IgG) накапливаться в ткани мозга совпадает с наблюдениями других авторов [8]. Это позволяет предположить, что ААТ к нейрорецепторам могут оказывать специфическое воздействие на функцию конкретных рецепторов. Возможно, что после отмены препаратов ААТ какое-то время тоже оказывают свое действие. Интересно, что уровни ААТ к белку S100B коррелировали с содержанием ААТ в ткани мозга, но не в сыворотке крови. Считают, что белок S100B, как и ААТ к нему, является важным маркером повреждений мозга [9, 10]. В связи с этим можно предположить, что накопление ААТ к NMDA рецепторам в ткани головного мозга запускает процесс эксайтотоксичности с последующим освобождением белка S100B и накоплением ААТ к нему в сыворотке крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное введение бромокриптина крысам вызывает нарастание уровней ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам в сыворотке крови и в ткани головного мозга. После прекращения введения препарата содержание ААТ в сыворотке крови снижалось до нормальных значений через 4 недели, а в ткани мозга – через 14 дней после последней инъекции бромокриптина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A. et al. Influence of chronic administration of antiparkinson drugs on levels of serum autoantibodies to dopamine and NMDA receptors.

Medical News of North Caucasus. 2022;17 (2):178–182. doi: 10.14300/mnnc.2022.17043.

2. Батурина М.В., Бейер Э.В. Особенности поведения крыс в открытом поле в зависимости от повышения уровня аутоантител к нейрорецепторам, вызванного хроническим введением дофаминергических средств. *Психофизиология и психонейроэндокринология. Материалы II Международной конференции*. Ставрополь, 2022. С. 51–55. doi: 10.38006/19612-62-6.2022.48.51.

3. Baturina M.V., Beier E.V., Boev O.I., Popov A.V. Changes in the severity of haloperidol catalepsy in rats under chronic administration of neuroleptics. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):536–537. doi: 10.14300/mnnc.2019.14132.

4. Батурина М.В., Бейер Э.В., Батулин В.А. Особенности галоперидоловой катаlepsии у крыс, получавших длительно галоперидол и рисперидон, в зависимости от уровней аутоантител к нейрорецепторам в крови. *Психофизиология и психонейроэндокринология. Материалы II Международной конференции*. Ставрополь, 2022. С. 56–59. doi: 10.38006/9612-62-6.2022.56.59.

5. Батурина М.В., Бейер Э.В., Батулин В.А. Влияние хронического введения галоперидола и рисперидона на уровень аутоантител к дофамину и дофаминовым рецепторам у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;7(84):3–5. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-3-5.

6. Цыбиков Н.Н., Цыбикова Е.А. Нейроиммунные взаимоотношения в патогенезе алкогольного делирия. *Забайкальский медицинский вестник*. 2008;1:19–21.

7. Pollak T.A., Beck K., Irani S.R. et al. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implication. *Psychopharmacology*. 2016;233:1605–1621. doi: 10.1007/s00213-015-4156-y.

8. Glass L., Sinclair D., Boerrigter D. et al. Brain antibodies in the cortex and blood of people with schizophrenia and controls. *Translational Psychiatry*. 2017;7:e1192. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.134>.

9. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 – биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2016;4:16–23.

10. Батурина М.В., Бейер Э.В., Журбин С.А., Филь А.А. Влияние хронического введения нейролептиков на содержание в крови белка S100 и уровень аутоантител к нему у крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15(4):573–575. doi: 10.14300/mnnc.2020.15136.

REFERENCES

1. Baturina M.V., Beyer E.V., Zhurbin S.A. et al. Influence of chronic administration of antiparkinson drugs on levels of serum autoantibodies to dopamine and NMDA receptors. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17 (2):178–182. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2022.17043.

2. Baturina M.V., Beyer E.V. Features of the behavior of rats in the open field depending on the increase in the

level of autoantibodies to neuroreceptors caused by chronic administration of dopaminergic agents. *Psikhofiziologiya i psikhoneiroendokrinologiya. Materialy II Mezhdunarodnoi konferentsii = Psychophysiology and Psychoneuroendocrinology. Proceedings of the II International Scientific Conference*. Stavropol, 2022;51–55. doi: 10.38006/19612-62-6.2022.48.51. (In Russ.).

3. Baturina M.V., Beier E.V., Boev O.I., Popov A.V. Changes in the severity of haloperidol catalepsy in rats under chronic administration of neuroleptics. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(3):536–537. doi: 10.14300/mnnc.2019.14132.

4. Baturina M.V., Beier E.V., Baturin V.A. Features of haloperidol catalepsy in rats treated with haloperidol and risperidone for a long time, depending on the levels of autoantibodies to neuroreceptors in the blood. *Psikhofiziologiya i psikhoneiroendokrinologiya. Materialy II Mezhdunarodnoi konferentsii = Psychophysiology and Psychoneuroendocrinology. Proceedings of the II International Scientific Conference*. Stavropol: 2022;56–59. (In Russ.) doi: 10.38006/9612-62-6.2022.56.59.

5. Baturina M.V., Beyer E.V., Baturin V.A. The effect of chronic administration of haloperidol and risperidone on the level of autoantibodies to dopamine and dopamine receptors in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(7):3–5. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-3-5.

6. Cybikov N.N., Cybikova E.A. Neuroimmune relationships in the pathogenesis of alcoholic delirium. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2008; 1:19–21. (In Russ.).

7. Pollak T.A., Beck K., Irani S.R. et al. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implication. *Psychopharmacology*. 2016;233:1605–1621. doi: 10.1007/s00213-015-4156-y.

8. Glass L., Sinclair D., Boerrigter D. et al. Brain antibodies in the cortex and blood of people with schizophrenia and controls. *Translational Psychiatry*. 2017;7:1–9. doi: 10.1038/tp.2017.134.

9. Skripchenko N.V., Shirokova A.S. Neuron-specific enolase and S100 protein as biomarkers of brain damage. Review and clinical application. *Nejrohirurgiya i Nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology*. 2016;4: 16–23. (In Russ.).

10. Baturina M. V., Beier E. V., Zhurbin S. A., Phil A. A. Effect of neuroleptics chronic administration on the content of protein S100 in blood and the level of autoantibodies to it in rats. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):573–576. (In Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2020.15136.

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

Информация об авторах

М.В. Батурина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; ✉ nimdark@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2745-403X>

Е.В. Грудина – кандидат биологических наук, научный сотрудник, Центр клинической фармакологии и фармакотерапии, Ставрополь, Россия; kvgrud@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 11.09.2023; одобрена после рецензирования 20.04.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

M.V. Baturina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ✉ nimdark@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2745-403X>

E.V. Grudina – Candidate of Biological Sciences, Researcher, Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russia; kvgrud@rambler.ru

The article was submitted 11.09.2023; approved after reviewing 20.04.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Состояние слизистой оболочки полости рта при соматической патологии

Е.Б. Загородняя¹ ✉, М.Б. Сувырина¹, А.В. Юркевич¹, А.С. Загородний²

¹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

² Военный клинический госпиталь 301, Хабаровск, Россия

Аннотация. Поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР) часто являются первичным выраженным клиническим симптомом соматических заболеваний. Необходимо выяснить, какие патогенетические механизмы и звенья соматической патологии создают условия для реализации факторов риска, осуществления и развития структурно-функциональных нарушений в слизистой оболочке рта, с целью направленного терапевтического воздействия на изменения СОПР и общее состояние организма в целом. **Цель исследования** – установить структуру заболеваний слизистой оболочки полости рта в зависимости от пола и возраста у пациентов при различной соматической патологии. **Материалы и методы.** Было проведено обследование 164 пациентов в возрасте от 18 до 89 лет, обратившихся за консультативной помощью в «Стоматологический госпиталь» г. Хабаровска. В среднем возраст пациентов составил $(55,7 \pm 1,38)$ года. Все испытуемые были разделены на 4 группы в зависимости от возраста и наличия заболеваний внутренних органов. Группу сравнения вошли 30 соматически сохранных пациентов сходного возраста и пола, методом случайной выборки. **Результаты.** Установлено, что с патологией слизистой оболочки полости рта женщин от общего числа обращения было в 2,5 раза больше, чем мужчин. Наибольшее число обращений больных по поводу заболеваний СОПР приходилось на возрастную группу 60–74 лет в отличие от других возрастных групп: 18–44 лет в 1,8 раз; 45–59 лет в 1,2 раза; 75–89 лет в 2,7 раз соответственно. Большинство заболеваний слизистой полости рта проявляются при наличии системной патологии. У 62,2 % пациентов с заболеваниями СОПР выявлены соматические заболевания. Патологией внутренних органов и систем страдают 70,42 % больных с красным плоским лишаем, 50 % пациентов с лейкоплакией, 80 % больных с кандидозом СОПР, 26,32 % пациентов с хроническим афтозным стоматитом и 79,17 % больных с глосситом. В структуре поражений СОПР доминируют заболевания желудочно-кишечного тракта в 1,2 и 2,8 раза по сравнению с патологией сердечно-сосудистой и эндокринной системы. **Выводы.** Выявленная закономерность проявлений патологических изменений на слизистой оболочке полости рта на фоне соматической патологии имеет важное диагностическое значение не только для стоматологов различного профиля, но и для клиницистов профильных отделений, так как в конечном итоге все это влияет на своевременность и качество оказания лечебно-диагностической помощи данной категории больных.

Ключевые слова: соматическая патология, заболевания слизистой оболочки полости рта, диагностическое значение

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

The condition of the oral mucosa in somatic pathology

E.B. Zagorodnyaya¹ ✉, M.B. Suvyrina¹, A.V. Yurkevich¹, A.S. Zagorodny²

¹ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

² Military Clinical Hospital 301, Khabarovsk, Russia

Abstract. Lesions of the oral mucosa (SOPR) are often the primary pronounced clinical symptom of somatic diseases. It is possible to find out which pathogenetic mechanisms and links of somatic pathology create conditions for the implementation of risk factors, the implementation and development of structural and functional disorders in the oral mucosa, with the aim of targeted therapeutic effects on changes in the SOPR and the general condition of the body as a whole. The purpose of the study was to establish the structure of diseases of the oral mucosa depending on gender and age in patients with various somatic pathology. **Materials and methods:** A survey was conducted of 164 patients who sought advice from the Dental Hospital of Khabarovsk. Between the ages of 18 and 89. The average age of patients was (55.7 ± 1.38) years. All the subjects were divided into 4 groups depending on their age and the presence of diseases of internal organs. The comparison group included 30 somatically preserved patients of similar age and gender, by random sampling. **Results:** It was found that with pathology of the oral mucosa, women out of the total number of cases were 2.5 times more than men. The greatest number of patients' complaints about the diseases of COPD was in the age group of 60-74 years, unlike other age groups: 18-44 years by 1.8 times; 45-59 years by 1.2 times; 75-89 years by 2.7 times, respectively. Most diseases of the oral mucosa are manifested in the presence of systemic pathology. Somatic diseases were detected in 62.2 % of patients with COPD. Pathology of internal organs and systems affects 70.42 % of patients with lichen planus, 50 % of patients with leukoplakia, 80 % of patients with candidiasis, 26.32 % of patients with chronic aphthous stomatitis and 79.17 % of patients with glossitis. Diseases of the gastrointestinal tract are 1.2 and 2.8 times more dominant in the structure of the lesions of the SOPR compared to the pathology of the cardiovascular and endocrine system. **Findings:** The revealed pattern of manifestations of pathological changes in the oral mucosa

against the background of somatic pathology is of great diagnostic importance not only for dentists of various profiles, but also for clinicians of specialized departments, since ultimately all this affects the timeliness and quality of medical and diagnostic care for this category of patients.

Keywords: somatic pathology, diseases of the oral mucosa, diagnostic value

Вовлечение в воспалительные реакции слизистых оболочек полости рта (СОПР) происходит очень часто на фоне патологии внутренних органов и систем, что привлекает внимание не только стоматологов, но и врачей смежных специальностей общего и узкого профиля – терапевтов, невропатологов, эндокринологов, гинекологов. Патологические процессы, происходящие на СОПР, нередко возникают при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, нервной, сердечно-сосудистой системы, желез внутренней секреции и различных инфекционных состояниях. Многими авторами рассматриваются как фоновые заболевания, которые не только способствуют возникновению заболеваний СОПР, но и определяют характер течения патологического процесса [1].

Установление связи между поражением СОПР и патологией внутренних систем организма занимает особое место в практической стоматологии и изучается большинством клиницистов [2, 3, 4, 5, 6], так как это позволяет оценить роль патогенетических механизмов целого ряда заболеваний, участвующих в развитии воспалительных процессов в слизистой рта [7, 8, 9].

Необходимо выяснить, какие патогенетические механизмы и звенья заболеваний внутренних органов создают условия для реализации факторов риска, осуществления и развития структурно-функциональных нарушений в слизистой рта, с целью направленного терапевтического воздействия на изменения СОПР и общее состояние организма в целом.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить структуру заболеваний СОПР в зависимости от пола и возраста у пациентов при различной соматической патологии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено обследование 164 пациентов, обратившихся за консультативной помощью в «Стоматологический госпиталь» г. Хабаровска. В возрасте от 18 до 89 лет. В среднем возраст пациентов составил $(55,7 \pm 1,38)$ года.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2019 г.) пациенты были разделены на 4 возрастные группы:

I группа – 18–44 года (женщин – 23; мужчин – 10).

II группа – 45–59 лет (женщин – 35; мужчин – 14).

III группа – 60–74 года (женщин – 42; мужчин – 18).

IV группа – 75–89 лет (женщин – 18; мужчин – 4).

В зависимости от наличия заболеваний внутренних органов было выделено на 4 группы:

I группа – 46 пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (18 – с диффузными изменениями печени, 28 – язвенной болезнью желудка, гастритами).

II группа – 16 пациентов с эндокринными нарушениями (13 – с сахарным диабетом, 3 – с дисфункцией щитовидной железы).

III группа – 40 пациентов с сердечно-сосудистой патологией (5 – с атеросклерозом и другими поражениями сердца, 35 – с гипертонической болезнью).

IV группа – 62 пациента, имеющие заболевания СОПР без сопутствующей общей патологии внутренних органов, из них 21 пациент с красным плоским лишаем, 20 пациентов с лейкоплакией, 2 пациента с кандидозом, 14 пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, 5 пациентов с глосситом. Частота встречаемости соматической патологии у обследованных больных с заболеваниями СОПР представлена в таблице.

Частота встречаемости соматической патологии у больных с заболеваниями СОПР, абс. (%)

Заболевания СОПР	Заболевания ЖКТ 46 (45,1)		Заболевания эндокринной системы 16 (15,7)		Заболевания ССС 40 (39,2)		Заболевания СОПР без проявления соматической патологии 62 (37,8)
	заболевания печени 18 (39,1)	гастрит и ЯБЖ 28 (60,8)	сахарный диабет 13 (81,3)	дисфункция щитовидной железы 3 (18,7)	атеросклероз и другие поражения сердца 5 (12,5)	гипертоническая болезнь 35 (87,5)	
Красный плоский лишай	13 (28,3)	12 (26,1)	7 (43,75)	1 (6,25)	3 (7,5)	14 (35)	21 (33,8)
Лейкоплакия	1 (2,2)	2 (4,3)	4 (25)	1 (6,25)	1 (2,5)	11 (27,5)	20 (32,3)
Кандидоз СОПР	2 (4,3)	0	1 (6,25)	0	0	5 (12,5)	2 (3,2)
ХРАС	2 (4,3)	1 (2,2)	1 (6,25)	0	0	1 (2,5)	14 (22,6)
Глоссит	0	13 (28,3)	0	1 (6,25)	1 (2,5)	4 (10)	5 (8,1)

Примечание: СОПР – слизистая оболочка полости рта; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЯБЖ – язвенная болезнь желудка, ССС – сердечно-сосудистая система; ХРАС – хронический рецидивирующий афтозный стоматит.

В группу сравнения вошли 30 соматически здоровых пациентов сходного возраста и пола, методом случайной выборки.

Статистический анализ полученных данных исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (Software, США), согласно общепринятым методам вариационной статистики с расчетом средней арифметической величины (M), среднеквадратичного отклонения исследуемых признаков (σ) и ошибки средней арифметической величины (m). Значимость различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента (t). Уровень значимости достигался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа обследования свидетельствовали, что заболевания СОПР от общего числа обратившихся пациентов, наиболее часто выявлены у женщин (71,95 ± 3,5) %, в отличие от мужчин (28,05 ± 3,5) % ($p < 0,05$).

Частота встречаемости заболеваний СОПР у испытуемых зависела от возраста: в возрастной группе от 18–44 лет – 33 (20,12 ± 3,1) % ($p < 0,05$); 45–59 лет – 49 (29,88 ± 3,5) % ($p < 0,05$); 60–74 – 60 (36,59 ± 3,7) % ($p < 0,05$); 75–89 лет – 22 (13,41 ± 2,6) % ($p < 0,05$).

Наибольшее число обращений больных по поводу заболеваний СОПР было в возрасте 60–74 лет, в среднем (66,50 ± 0,55) года.

Структура поражений слизистой ротовой полости изменяется в зависимости от возраста. В возрасте от 18 до 44 лет среди патологий преобладает: ХРАС – 11 (33,3 ± 8,3) % ($p > 0,05$). В возрасте 45–59 лет наиболее часто встречается КПЛ СОПР – 31 (63,3 ± 6,9) % ($p < 0,05$), лейкоплакия – 15 (30,6 ± 6,6) % ($p < 0,05$). В возрасте старше 60 лет преобладают: КПЛ СОПР – 36 (43,9 ± 5,3) % ($p < 0,05$), лейкоплакия – 25 (30,49 ± 3,9) %, глоссит – 22 (26,8 ± 4,8) % ($p < 0,05$).

Численность женщин в возрасте 18–44 года превалировала над лицами мужского пола (69,7 ± 8,0) против 30,3 ± 8,0) % ($p > 0,05$). В возрасте 45–59 лет доля женщин превысила в количестве мужчин 2,5 раза. В возрастной группе 60 лет и старше число женщин было в 3 раза больше, чем мужчин.

В структуре стоматологической патологии доминируют заболевания ЖКТ (45,1 ± 4,9) %, из которых (74 ± 6,5) % женщины и (26 ± 6,5) % мужчин ($p < 0,05$), ССС (39,2 ± 4,8) %, из которых (86 ± 5,4) % женщины и (14 ± 5,4) % мужчин ($p < 0,05$) и эндокринной системы (15,7 ± 3,6) %, из которых (89 ± 7,8) % женщин и (11 ± 7,8) % мужчин ($p < 0,05$).

Наибольшая частота выявления среди заболеваний СОПР и языка приходится на КПЛ и лейкоплакию

(43,29 ± 3,8) % ($p < 0,05$) и (24,39 ± 3,3) % ($p < 0,05$) соответственно. Далее в наименьшем процентном соотношении были отмечены: глоссит (14,63 ± 2,7) % ($p < 0,05$), ХРАС (11,59 ± 2,4) % ($p < 0,05$) и кандидоз (6,1 ± 1,8) % ($p < 0,05$).

У большинства пациентов с поражением ЖКТ были диагностированы: заболевания языка и КПЛ СОПР (28,26 ± 6,7) и (54,35 ± 7,3) % соответственно. ХРАС, кандидоз и лейкоплакию выявлены у (17,39 ± 5,5) %. При заболеваниях эндокринной системы самыми распространенными заболеваниями, поражающими слизистую оболочку полости рта, являются КПЛ (50 ± 12) % и лейкоплакия (31,25 ± 11) %, остальные (18,75 ± 11) % приходятся на ХРАС, кандидоз и глосситы. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы самыми распространенными заболеваниями, выявляющимися на слизистой оболочке полости рта, также являются красный плоский лишай (42,5 ± 7,8) % и лейкоплакия (30 ± 7,2) %, остальные (27,5 ± 7) % приходятся на ХРАС, кандидоз и глосситы. При диффузных поражениях печени самыми распространенным заболеванием, которое проявляется на слизистой полости рта, является красный плоский лишай (72,2 ± 10,8), и (27,8 ± 10,8) % отводится остальным заболеваниям СОПР.

В результате установлено, что с патологией слизистой оболочки полости рта женщин (71,95 ± 3,5) % от общего числа обращения было в 2,5 раза больше, чем мужчин (28,05 ± 3,5) % ($p < 0,05$).

Наибольшее число обращений больных по поводу заболеваний СОПР было в возрасте 60–74 лет (36,58 ± 3,7) % в отличие от других возрастных групп: 18–44 лет (20,12 ± 3,1) % – в 1,8 раз; 45–59 лет (29,87 ± 3,5) % – в 1,2 раза; 75–89 лет (13,43 ± 2,6) % – в 2,7 раз ($p < 0,05$).

Большинство заболеваний слизистой полости рта зависят от системных патологий. Соматической патологией страдают (70,42 ± 5,3) % больных красным плоским лишаем, (50 ± 7,9) % больных лейкоплакией, (80 ± 12,6) % больных с кандидозом СОПР, (26,32 ± 10) % больных ХРАС и (79,17 ± 8,5) % больных глосситом. У (62,2 ± 3,7) % пациентов с заболеванием СОПР имеются соматические заболевания ($p < 0,05$).

В структуре стоматологической патологии доминируют заболевания ЖКТ (45,1 ± 4,9) % в 1,2 и 2,8 раза по сравнению ССС (39,2 ± 4,8) % и эндокринной системы (15,7 ± 3,6) % соответственно ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная закономерность проявлений патологических изменений на слизистой оболочке полости рта на фоне соматической патологии имеет важное диагностическое значение не только для стоматологов различного профиля, но и для клиницистов

профильных отделений, так как в конечном итоге все это влияет на своевременность и качество оказания лечебно-диагностической помощи данной категории больных.

Таким образом, полученные данные доказывают сочетанное проявление заболеваний внутренних органов и слизистой оболочки полости рта и могут быть использованы в прогностических целях при диспансерном наблюдении больных с соматической патологией и мотивировать пациентов на посещение врачей общей практики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Луцкая И.К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов и СПИДа. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2013;6:32–52.
2. Наумова В.Н., Туркина С.В., Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016;2:25–28.
3. Исакова М.К., Заркумова А.Е., Нурмухамбетова Г.К. Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся. *Вестник КазНМУ. Электронный журнал*. 2017;3:163–167. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/udelnyy-ves-zabolevaniy-slizistoy-obolochki-polosti-rta-sredi-chasto-vstrechayushchisya>
4. Алиев М.М., Кулиева Л.Х., Алескерова Ф.А. и др. Результаты научно-клинических исследований в области заболеваний слизистой оболочки полости рта. *Биомедицина*. 2017;3:71–74.
5. Рейзвих О.Э., Шнайдер С.А., Нонева Н.О. Взаимосвязь частоты стоматологических заболеваний с уровнем стоматологического здоровья детей. *Инновации в стоматологии*. 2014;3(5):125–133.
6. Гажва С.И., Кусамов Н.С., Зызов Д.М. Поражения слизистой оболочки полости рта и их структура при системных заболеваниях. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;6:198.
7. Латышева С.В., Будевская Т.В. Диагностика патологии языка. Современный взгляд. *Современная стоматология*. 2015;1:37–41.

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

Информация об авторах

Екатерина Борисовна Загородняя – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии терапевтической, врач стоматолог-терапевт высшей квалификационной категории, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия; chagon78@rambler.ru, <http://orcid.org/0009-0005-6490-4628>

Марина Борисовна Сувырина – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии терапевтической, врач стоматолог-терапевт высшей квалификационной категории, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия; drsuwirina@rambler.ru, <http://orcid.org/0009-0001-2723-7994>

Александр Владимирович Юркевич – доктор медицинских наук, декан стоматологического факультета, заведующий кафедрой стоматологии ортопедической, врач стоматолог-ортопед высшей квалификационной категории, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия; dokdent@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1746-5878>

8. Дроботько Л.Н., Кисельникова Л.П., Седойкин А.Г., Дронов И.А. Грибковые заболевания полости рта. *Медицинский совет*. 2017;9:38–42.

9. Рахимов Д.А., Исмоилов И.Х. Особенности течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей с различной соматической патологией. *Научный журнал*. 2019;4(38):85–86.

REFERENCES

1. Luczkaya I.K. Manifestations of diseases of internal organs and AIDS on the oral mucosa. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'ye*, 2013;6:32–52. (In Russ.).
2. Naumova V.N., Turkina S.V., Maslak E.E. Interrelation of dental and somatic diseases: literature review. *Volgogradskii nauchno-meditsinskii zhurnal = Volgograd scientific and medical journal*, 2016;2:25–28. (In Russ.).
3. Iskakova M.K., Zarkumova A.E., Nurmuxambetova G.K. Structure of morbidity of the multiple structure of the mouth of the mut. *Vestnik KazNMU. Elektronnyi zhurnal = Scientific and practical journal newsletter of KazNMU "Electronic journal"*. 2017; 3:163–167. (In Russ.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/udelnyy-ves-zabolevaniy-slizistoy-obolochki-polosti-rta-sredi-chasto-vstrechayushchisya-stomatologicheskikh-zabolevaniy-1/viewer>
4. Aliev M.M., Kulieva L.X., Aleskerova F.A. et al. Results of scientific and clinical research in the field of diseases of the oral mucosa. *Biomeditsina = Journal Biomed*. 2017;3:71–74. (In Russ.).
5. Rejzvik O.E., Shnajder S.A., Noneva N.O. The relationship of the frequency of dental diseases with the level of dental health of children. *Innovacii v stomatologii = Innovations in dentistry*. 2014;3(5):125–133. (In Russ.).
6. Gazhva S.I.I., Kasumov N.S.I., Zyzov D.M. damages of the mucous membrane of the oral cavity and their structure at system diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*. 2015;6:198. (In Russ.).
7. Latsysheva S.V., Budevskaya T.V. Diagnosis of language pathology. A modern look. *Sovremennaya stomatologiya*. 2015;1:37–41. (In Russ.).
8. Drobot'ko L.N., Kisel'nikova L.P., Sedoikin A.G., Dronov I.A. Fungal diseases of the oral cavity. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;9:38–42. (In Russ.).
9. Raximov D.A., Ismoilov I.X. Features of the course of chronic recurrent aphthous stomatitis in children with various somatic pathologies. *Nauchnyi zhurnal*. 2019;4(38):85–86. (In Russ.).

Александр Сергеевич Загородний – кандидат медицинских наук, заведующий стоматологической поликлиникой, врач стоматолог-ортопед высшей квалификационной категории, Военный клинический госпиталь 301, Хабаровск, Россия; charon78@rambler.ru, <http://orcid.org/0009-0007-1311-2246>

Статья поступила в редакцию 29.03.2024; одобрена после рецензирования 11.06.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Ekaterina B. Zagorodnyaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, dentist-therapist of the highest qualification category, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; ✉ charon78@rambler.ru, <http://orcid.org/0009-0005-6490-4628>

Marina B. Suvyrina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, dentist-therapist of the highest qualification category, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; drsuwirina@rambler.ru, <http://orcid.org/0009-0001-2723-7994>

Alexander V. Yurkevich – Doctor of Medical Sciences, Dean of the Faculty of Dentistry, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, orthopedic dentist of the highest qualification category, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; dokdent@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1746-5878>

Alexander S. Zagorodny – Candidate of Medical Sciences, Head of the dental clinic, orthopedic dentist of the highest qualification category, 301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia; charon78@rambler.ru, <http://orcid.org/0009-0007-1311-2246>

The article was submitted 29.03.2024; approved after reviewing 11.06.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Кардиометаболические нарушения у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела

С.В. Туркина , М.Е. Стаценко, И.А. Тыщенко, М.Н. Титаренко, М.А. Косивцова, Е.Е. Горбачева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Доказана взаимосвязь формирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у лиц с ожирением, что повышает кардиометаболический риск пациента. В ряде исследований продемонстрировано, что у пациентов с нормальной массой тела (НМТ) риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования НАЖБП сопоставимы с пациентами с ожирением. Цель исследования: оценка частоты встречаемости кардиометаболических нарушений у пациентов с НАЖБП и НМТ. Материалы и методы. Было включено 225 пациентов обоего пола (18–65 лет) с подтвержденной НАЖБП. Пациенты были разделены на 3 группы согласно значениям индекса массы тела (ИМТ). **Результаты.** У пациентов группы 1 выявлено повышение рисков развития ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа и прогрессирования фиброза печени при нарастании уровня триглицеридного индекса. Выводы: исследование продемонстрировало необходимость раннего выявления НАЖБП у лиц с НМТ и оценки имеющихся кардиометаболических факторов риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, нормальный индекс массы тела, кардиометаболические нарушения, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-109-117>

Cardio-metabolic disorders in a patient with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight

S.V. Turkina , M.E. Statsenko, I.A. Tishchenko, M.N. Titarenko, M.A. Kosivtsova, E.E. Gorbacheva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The relationship between the formation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese individuals has been proven, which increases the patient's cardio-metabolic risk. A number of studies have demonstrated that patients with normal body weight (NBW) have comparable risks of developing cardiovascular disease and progression to NAFLD compared to obese patients. **Purpose of the study:** To assess the incidence of cardio-metabolic disorders in patients with NAFLD and NBW. Materials and methods: 225 patients of both sexes (18–65 years old) with confirmed NAFLD were included. Patients were divided into 3 groups according to body mass index (BMI) values. **Results:** In patients of group 1, an increased risk of developing coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus and progression of liver fibrosis was revealed with an increase in the level of the triglyceride index. **Conclusions:** The study demonstrated the need for early identification of NAFLD in NBW individuals and assessment of existing cardiometabolic risk factors.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, normal body mass index, cardio-metabolic disorders, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире, частота встречаемости которого продолжает расти во всех странах [1, 2, 3]. Предполагают, что в течение следующего десятилетия возрастет число пациентов с поздними стадиями фиброза печени, увеличится потребность в трансплантации печени у этой категории пациентов [4, 5].

В настоящее время НАЖБП фенотипически считается системным метаболическим синдромом. В 2020 г. Eslam M. et al был предложен новый термин «жировая болезнь печени, связанная с метаболичес-

кой дисфункцией» (МАЖБП), чтобы подчеркнуть эту связь [6], а на Конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), прошедшем 21–24 июня 2023 г. в Вене лидеры многонациональных обществ из La Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени представили новый всеобъемлющий термин, охватывающий заболевания печени различной этиологии, Steatotic Liver Disease – «Стеатозная Болезнь Печени» (СПБ), в рамках которого НАЖБП трактуется как стеатозное заболевание

печени, связанное с метаболической дисфункцией (МАСБП). Она включает пациентов со стеатозом печени и наличием по крайней мере одного из пяти кардиометаболических факторов риска: 1) ИМТ ≥ 25 кг/м² (≥ 23 кг/м² для лиц азиатской национальности); объем талии (ОТ) > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин или эквивалент с поправкой на этническую принадлежность; 2) уровень глюкозы в сыворотке крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) или $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл) через 2 часа после приема нагрузочной дозы глюкозы, или уровень гликированного гемоглобина $\geq 5,7$ % (≥ 39 ммоль/л), или наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, или наличие лечения, проводимого по поводу СД 2-го типа; 3) уровень артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст., или проводимая антигипертензивная терапия; 4) уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или проводимая липидснижающая терапия; 5) уровень плазменного холестерина липопротеинов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л (≤ 40 мг/дл) у мужчин и $\leq 1,3$ ммоль/л (≤ 50 мг/дл) у женщин или проводимая липидснижающая терапия [7].

В последние годы получены многочисленные доказательства прямой связи между НАЖБП и такими кардиометаболическими нарушениями, как резистентность к инсулину, заболеваниями, ассоциированными с атеросклерозом, артериальной гипертензией, СД 2-го типа, хронической болезнью почек и т. д. [8]. Обсуждается независимая связь НАЖБП с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сердечно-сосудистых осложнений, как основной причины смерти у этих пациентов [9, 10]. Более того, учитывая то, что НАЖБП является заболеванием с системными патофизиологическими последствиями, активно обсуждается вопрос о необходимости скрининга этого заболевания у всех пациентов с метаболическим синдромом и/или ожирением, СД 2-го типа для предотвращения возможных осложнений [11, 12, 13, 14, 15].

Возвращаясь к проблеме НАЖБП у пациентов с НМТ, следует отметить, что вопрос о необходимости скрининга этого заболевания у этой категории пациентов не столь очевиден, несмотря на то, что прогностически эти пациенты рассматриваются как лица с худшим печеночным и внепеченочным прогнозом [16, 17, 18, 19].

Наличие метаболической дисфункции рассматривается как показатель, утяжеляющий прогноз пациента с НАЖБП [20]. Обсуждается роль ее у этой категории пациентов в формировании, прежде всего, неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза пациента. В частности, пациенты, которые соответствовали определению МАЖБП, но не НАЖБП, имели в 1,7 раза более высокий риск смертности от всех причин (отношение рисков [HR] 1,66; 95%-й доверительный интервал [CI] 1,19–2,32; $P = 0,003$) и смертность от ССЗ на 24 % выше (HR 1,24; 95% ДИ 1,01–1,51;

$P = 0,041$) [21]. Увеличение числа кардиометаболических факторов риска, вне зависимости от степени выраженности стеатоза печени, прогрессивно увеличивает риск ССЗ. Отмечено, что присутствие двух факторов было ассоциировано с более высоким (71 %) риском ССЗ по сравнению с пациентами с сопоставимым по тяжести стеатозом печени, но без признаков метаболической дисфункции.

В России данные о частоте встречаемости НАЖБП у пациентов в НМТ практически отсутствуют, более того, кардиометаболический профиль этой категории пациентов мало изучен.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка частоты встречаемости кардиометаболических нарушений у пациентов с НАЖБП и НМТ на примере жителей Волгоградского региона.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 225 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с подтвержденной НАЖБП (диагноз был установлен согласно Клиническим рекомендациям «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», НОГР и РНМОТ, 2022 г). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от значения ИМТ. В первую группу вошло 64 пациента с ИМТ до 25 кг/м² (м/ж = 26/38, средний возраст 56 [46; 64]), во вторую группу было включено 44 пациента с ИМТ от 25,1 до 29,9 кг/м² (м/ж = 23/21, средний возраст 58,5 [42; 63]), третья группа была представлена 117 пациентами, имеющими ожирение I–II ст. (ИМТ от 30 кг/м², м/ж = 40/78, средний возраст 58 [51; 65]). Клиническая характеристика изучаемых групп, стратифицированных по ИМТ, представлена в табл. 1.

При проведении исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008). Показатели липидного обмена исследовали по показателям уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Показатель триглицеридглюкозного индекса (ТГИ) рассчитывали с использованием калькулятора (<https://www.mdapp.co/tyg-index-calculator-359/>). Значимым показателем наличия инсулинорезистентности (ИР) считали уровень ТГИ $\geq 4,49$ у. ед. Проводилась оценка частоты встречаемости основных кардиометаболических факторов риска для лиц с НМТ при отсутствии СД 2 типа: АД более 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия, тощаковая глюкоза крови сыворотки более 5,6 ммоль/л, ТГ в крови более 1,7 ммоль/л, ЛПВП в крови менее 1,7 ммоль/л у женщин и менее 1,0 ммоль/л у мужчин. Степень фиброза печени оценивали по индексу FIB-4 (Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis) по формуле: возраст (лет) \times АСТ / (тромбоциты (109/л) \times sqrt АЛТ). При значении индекса

FIB-4 > 2,67 с достоверностью 80 % можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4 ≤ 1,30 с достоверностью 90 % – об отсутствии значимого фиброза. Интервал значений индекса FIB-4 от 1,3 до 2,67 попадает в слепую зону. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Все группы переменных проверялись на соответствие закону нормального распределения при помощи критерия Шапиро – Уилка. При определении у переменных соответствия нормальности распределения данные представлены как M ± SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; при отклонении от нормальности – Me [IQR], где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах: 25 перцентиль; 75 перцентиль. При сравнении количественных данных использовался U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test) (при распределении, отличном от нормального). Для оценки частоты встречаемости признаков применяли критерий хи-квадрат (χ²) Пирсона и точный критерий Фишера. Проводили оценку отношения шансов и относительных рисков. Статистически значимым считали различие в показателях групп более 95 % (p < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка частоты встречаемости различных кардиометаболических факторов риска у пациентов групп показала, что встречаемость артериальной гипертензии в оцениваемых группах нарастала по мере увеличения ИМТ (35,9 vs 61,4 vs 83,8 % в первой, второй и третьей группах соответственно, p_{1,2} < 0,05; p_{1,3} < 0,05). Обращает на себя внимание то, что число пациентов с ИБС, в том числе перенесших инфаркт миокарда, среди пациентов всех групп статистически значимо не различалось (табл. 1). Уровень глюкозы крови натощак составил 5,5 [4,8; 6,8] ммоль/л в группе пациентов с НАЖБП и НМТ, 6,05 [5,1; 7,15] ммоль/л в группе НАЖБП и избыточной массой тела, 6,5 [5,5; 7,4] ммоль/л в группе пациентов с ожирением (p_{1,3} < 0,05). Следует отметить, что частота встречаемости уровня глюкозы крови натощак >5,6 ммоль/л в 1-й группе больных составила 26,6 %, во второй – 15,9 %; в третьей – 8,5 % (p_{1,3} < 0,05). Обращает на себя внимание то, что у 15,6 % больных первой группы к моменту исследования был диагностирован СД 2-го типа (36,36 и 70,94 % во второй и третьей группе соответственно).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (ИМТ ≤ 25 кг/м ²)	Группа 2 (ИМТ 25,1–29,9 кг/м ²)	Группа 3 (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)
Количество, n	64	44	117
М/Ж	26/38	23/21	40/78
Средний возраст Me [25; 75]	57,5 [47; 64]	58,5 [42; 63]	58 [51; 65]
Рост, см	166,5 [162; 175]	168 [163; 173]	165 [159; 173]
Вес, кг	60 [56; 70]	77,5 [75; 81]	96 [88; 108]
ИМТ, кг/м ²	22,6 [20,9; 23,6]	27,8 [26,2; 29,2]	34,33 [32; 38]
Объем талии, ж, см	77 [74; 83]	90 [89; 94]	101 [98; 106] #
Объем талии, м, см	80 [79; 82]	96 [89; 102,5]	115 [105; 126] #
САД, мм рт. ст.	120 [120; 130]	125,5 [115; 130]	130 [120; 140]
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	80 [72,5; 80]	80 [75; 85]
Артериальная гипертензия, n/%	23/35,9	27/61,4 *	98/83,8 #
ИБС (все формы), n/%	11/17,2	8/18,2	28/23,9
Перенесенный ИМ, n/%	1/2,38	1/2,27	9/7,7
СД 2 типа, n/%	10/15,6	16/36,36*	83/70,94 #
АЛТ, ед./л	38,5 [17,4; 133]	21,75 [16,6; 32,2] *	26,75 [20,6; 38,4] #
АСТ, ед./л	40,6 [23,5,4; 115]	22,7 [18,7; 28,1] *	24,5 [20,8; 30] #
Билирубин общий, мкмоль/л	12,5 [10,2; 16,5]	12,4 [10,05; 15,1]	12,4 [10; 14,8]
ХС общий, ммоль/л	5,9 [4,5; 6,6]	5,75 [4,5; 6,9]	5,63 [4,75; 6,5]
ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,95; 4,0]	3,38 [2,8; 4,4]	3,31 [2,59; 4,1]
ЛПВП, ммоль/л	0,77 [0,51; 0,94]	1,27 [1,03; 1,49] *	1,1 [0,99; 1,34] #

Окончание табл. 1

Показатель	Группа 1 (ИМТ ≤ 25 кг/м ²)	Группа 2 (ИМТ 25,1–29,9 кг/м ²)	Группа 3 (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)
ЛПВП < 1,0 ммоль/л (м), < 1,3 ммоль/л (ж)/чел./%	26/40,6	7/15,9*	53/45,3**
ТГ, ммоль/л	1,86 [0,91; 2,48]	1,6 [1,23; 2,6]	2,09 [1,44; 2,96]
ТГ > 1,7 ммоль/л (выше оптимального уровня), чел./%	34/53,1	17/38,6	74/63,2
ТГ > 2,25 ммоль/л (повышенного уровня), чел./%	20/31,25	11/25	53/45,3
Доля пациентов с повышенным уровнем ТГ, не страдающих СД 2-го типа, чел./%	28/43,8	4/9,1*	5/4,3#
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,2]	6,05 [5,1; 7,15]	6,5 [5,5; 7,4] #
Глюкоза крови натощак > 5,6 ммоль/л, у не страдающих СД, чел./%	17/26,6	7/15,9	10/8,5 #
ТГИ, у. е.	4,84 [4,56; 4,98]	4,83 [4,68; 5,09] *	4,97 [4,75; 5,24] #
Частота встречаемости ТГИ > 4,49 у. е., %	79,56	90,9	94,8
FIB-4	2,14 [1,07; 4,27] **	1,14 [0,77; 1,71]	1,25 [0,92; 1,73]
Количество пациентов с FIB-4 < 1,3, n/%	22/34,4	27/61,36	61/52,15
Пациенты с 1,3 < FIB-4 < 2,67, n/%	14/21,8	14/31,8	50/42,75
Количество пациентов со значением FIB-4 > 2,67, n/%	28/43,8 **	2/4,54	6/5,1

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ТГИ – триглицеридглюкозный индекс, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности. * Достоверность различий между 1-й и 2-й группами, при $p < 0,05$; # достоверность различий между 1-й и 3-й группами, при $p < 0,05$; ** достоверность различий между 2-й и 3-й группами, при $p < 0,05$.

Оценка показателей липидного профиля продемонстрировала статистически значимые различия по уровню ХС ЛПВП, который в группе пациентов с НИТ составил 0,77 [0,51; 0,94] vs 1,27 [1,03; 1,49] vs 1,19 [0,99; 1,34] ммоль/л во второй и третьей группах соответственно ($p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$). Как средние уровни ТГ в сыворотке крови, так и частота встречаемости ТГ > 1,7 ммоль/л (выше оптимального уровня) в оцениваемых группах статистически значимо не различались (табл. 1), более того, доля пациентов, не страдающих СД 2-го типа, с повышенным уровнем ТГ, было максимально высоким в группе больных с НАЖБП и НМТ (43,8 vs 9,1 vs 4,3 % в 1, 2 и 3-й группах соответственно; $p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$).

Оценка наличия и частоты встречаемости инсулинорезистентности продемонстрировала отсутствие различий между частотой встречаемости ТГИ > 4,49 у. е. среди всех трех групп (табл. 1). Следует отметить, что сочетание различных кардиометаболических факторов риска (2 и более при исключении СД 2-го типа) у пациентов 1-й группы встречалось практически

в половине случаев и было достоверно выше, чем у пациентов 2-й и 3-й групп соответственно (46,9 vs 24,99 vs 16,23 %, $p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,05$).

Учитывая, что у пациентов с НАЖБП и избыточной массой тела и ожирением ожидаемо часто формируются такие кардиометаболические заболевания, как СД, ИБС и АГ [22, 23], интересно было оценить отношение шансов и относительные риски развития данных патологических состояний у пациентов с НАЖБП и НМТ.

В нашем исследовании мы оценили отношение шансов и относительные риски развития СД, артериальной гипертензии (АГ), ИБС и прогрессирования фиброза печени в зависимости от возрастания ТГИ (маркера инсулинорезистентности) (точка отсечения – 4,49 у. е.) в каждой из обследуемых групп. В группе пациентов с НАЖБП и НМТ отношение шансов OR для СД 2-го типа составил 3,59 ДИ [0,42; 30,65], относительный риск RR – 3,061 ДИ [0,43; 22]; OR – 1,105 ДИ [0,144; 8,636], RR – 1,05 ДИ [0,377; 2,922] и OR – 1,308 ДИ [0,239; 7,142], RR – 1,072 ДИ [0,664; 1,732]

во второй и третьей группах соответственно. Для ИБС эти показатели составили в 1-й группе OR 1,953 ДИ [0,21; 17,65], относительный риск RR – 1,837 ДИ [0,24; 14,076]; в третьей – OR 2,69 ДИ [0,308; 23,486], RR – 1,64 ДИ [0,259; 10,381].

Увеличение шансов и относительного риска прогрессирования фиброза печени с увеличением значения ТГИ выявлено в группе пациентов с НМТ (OR 6,087 ДИ [0, 7; 52,8], RR 7,96 ДИ [1,17; 53,84]) (табл. 2).

Таблица 2

Отношение шансов и относительные риски развития СД, АГ, ИБС и прогрессирования фиброза печени в зависимости от наличия ИР по данным ТГИ в обследуемых группах

Заболевание	1-я группа (ИМТ до 25 кг/м ²) (n = 42)		2-я группа (ИМТ 25,1–29,9 кг/м ²) (n = 44)		3-я группа (ИМТ 30 и более кг/м ²) (n = 117)	
	отношение шансов OR (ДИ)	относительный риск RR (ДИ)	отношение шансов OR (ДИ)	относительный риск RR (ДИ)	отношение шансов OR (ДИ)	относительный риск RR (ДИ)
СД	3,59 ДИ [0,42; 30,65]	3,061 ДИ [0,43; 22]	1,105 ДИ [0,144; 8,636]	1,05 ДИ [0,377; 2,922]	1,308 ДИ [0,239; 7,142]	1,072 ДИ [0,664; 1,732]
ИБС	1,953 ДИ [0,21; 17,65]	1,837 ДИ [0,24; 14,076]	Нет различий	Нет различий	2,69 ДИ [0,308; 23,486]	1,64 ДИ [0,259; 10,381]
АГ	3,0 [0,75; 11,996]	2,143 [0,74; 6,2]	1,667 ДИ [0,212; 13,101]	1,25 ДИ [0,456; 3,428]	Нет различий	Нет различий
Прогрессирование фиброза печени (FIB-4>2,67)	6,087 ДИ [0,7; 52,8]	7,96 ДИ [1,17; 53,84]	Нет различий	Нет различий	Нет различий	Нет различий

Число пациентов с НАЖБП и НМТ достаточно велико, по данным систематического анализа, включающего 93 исследования (n = 10 576 383) из 24 стран в популяции НАЖБП 19,2 % (95 % ДИ 15,9–23,0) людей были худыми и 40,8 % (36,6–45,1) не страдали ожирением [24]. По нашим данным, частота встречаемости НАЖБП у лиц с НМТ в Волгоградском регионе (исследование проводилось в рамках гранта администрации Волгоградской области «Оценка риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с нормальной массой тела в Волгоградской области») составила 16,2 %, с избыточной массой тела и ожирением – 26,4 и 57,4 % соответственно [25]. Хотя НАЖБП у лиц с НМТ не является редкостью, патофизиология этого фенотипа заболевания остается плохо изученной, а частота встречаемости кардиометаболических факторов риска практически не описана. Полученные нами результаты демонстрируют, что в пациенты с НАЖБП и НМТ имеют множественные признаки метаболической дисфункции (табл. 1). В проведенном нами исследовании обращает на себя внимание то, что уровень ТГ сыворотки крови и частота встречаемости ТГ > 1,77 ммоль/л и ТГ > 2,25 ммоль/л в оцениваемых группах достоверно не различались. Более того, в первой группе больных доля пациентов, не страдающих СД 2-го типа с повышенным уровнем

ТГ, была статистически значимо выше, по сравнению с пациентами с НАЖБП и избыточной массой тела и ожирением (табл. 1). Отмеченные феномены можно рассматривать через призму предикторов неблагоприятного, прежде всего, печеночного прогноза пациентов с НАЖБП и НМТ. Известно, что ключевым патофизиологическим событием в прогрессировании НАЖБП является не накопление ТГ, а повреждение гепатоцитов [26], ТГ могут косвенно способствовать повреждению гепатоцитов, стимулируя выработку «липотоксинов», обеспечивая субстраты для образования таких липотоксичных молекул, как свободные жирные кислоты, лизофосфатидная кислота, лизофосфатидилхолин, лизофосфатидилинозитол, диглицериды и церамиды, способствуя прогрессирования заболевания [27]. Отмеченный нами факт гипертриглицеридемии в первой группе больных отчасти может объяснить высокую частоту встречаемости «продвинутых» стадий фиброза печени в этой группе пациентов. В нашем исследовании отмечено, что значение индекса фиброза печени FIB-4 в группе пациентов с НАЖБП и НМТ было достоверно выше – 2,14 [1,07; 4,27] vs 1,14 [0,77; 1,71] и 1,25 [0,92; 1,73] – во второй и третьей группах соответственно (p_{1,2} < 0,05; p_{1,3} < 0,05). Более того, доля пациентов с FIB-4 1,3 < FIB-4 < 2,6 ед. в 1-й группе больных достоверно не отличалась от 2-й и 3-й групп (21,8 vs 31,8 vs 42,75 % соответственно).

FIB-4 > 2,67 у. е. присутствовал у 43,8 % больных с НАЖБП и НМТ, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами 2-й (4,54 %) и 3-й группы (5,1 %). Кроме того, в проведенном нами исследовании у пациентов с НАЖБП и НМТ выявлено значимое повышение отношения шансов (OR) и относительных рисков (RR) развития и прогрессирование фиброзных изменений в печени по мере нарастания показателя ТГИ, что может быть связано с тем, что ИР является одним из факторов, определяющих прогрессирование воспалительных и фиброзных изменений в печени [27]. Полученные нами результаты созвучны данным исследования NHANES III, где лица с НАЖБП нормальным ИМТ имели такой же риск цирроза печени и его декомпенсации, как и лица с избыточным весом и ожирением, что указывает на то, что у этих людей нормальный ИМТ не обеспечивает защиту от прогрессирования заболевания [28].

В исследовании показано, что частота встречаемости ИР по данным показателя ТГИ у пациентов с НАЖБП и НМТ была достаточно высока и составляла 79,6 % (табл. 1). Полученные данные имеют важное клиническое значение. ТГИ как суррогатный маркер ИР считается ключевым фактором прогнозирования различных метаболических, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [29]. В проведенном исследовании установлено, что у пациентов с НАЖБП и НМТ имеет место значимое повышение отношения шансов и относительных рисков развития СД 2-го типа (3,59 ДИ [0,42;30,65]), ИБС (1,953 ДИ [0,21;17,65]), АГ (3,0 [0,75; 11,996]) по мере нарастания показателя ТГИ. Кроме того, уровень холестерина ЛПВП в группе больных с НМТ был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами с избыточной массой тела и ожирением, а показатель ХС ЛПНП в сыворотке крови во всех трех группах пациентов с НАЖБП были высокими (>3 ммоль/л) и статистически значимо не различаясь, что также можно рассматривать как фактор высокого сердечно-сосудистого риска у больных с НАЖБП и НМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало необходимость раннего выявления НАЖБП у лиц с НМТ и оценки имеющихся кардиометаболических факторов риска. Полученные результаты показали наличие более высоких рисков развития сердечно-сосудистой патологии, прогрессирования поражения печени именно у пациентов с НАЖБП и НМТ. При этом даже при отсутствии СД 2-го типа, показатели липидного спектра демонстрируют более неблагоприятные изменения (достоверное снижение уровня ЛПВП при сопоставимых уровнях ТГ и общего холестерина) по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением. Также значимым является достоверно

чаще выявляемая ИР по данным ТГИ, что служит предиктором развития различных метаболических, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Выявление данных пациентов и их динамическое наблюдение с коррекцией имеющихся факторов риска является важным направлением профилактической медицины.

Наше исследование имело определенные ограничения. При проведении ретроспективного анализа данных лабораторных и инструментальных данных, отраженных в амбулаторных картах и историях болезней пациентов, проходивших лечение за последние 5 лет, мы столкнулись с тем, что у части пациентов отсутствовали некоторые анализируемые показатели. Так, не у всех пациентов (<20 %) в представленной медицинской документации были показатели ОТ, ЛПВП, ОХС, ЛПНП. Расчет такого биомаркера тяжести заболевания, как NFS (оценка тяжести фиброза печени у пациентов с НАЖБП) был недоступен в связи с отсутствием показателя уровня альбумина сыворотки крови в преобладающем количестве случаев. Кроме того, ассоциации, отмеченные в наблюдательном исследовании, не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи. Наконец, данные, полученные на выборке Волгоградской области, не представляют население РФ в отношении распространенности различных заболеваний. Таким образом, полученные нами данные требуют дальнейшего изучения и уточнения особенностей кардиометаболического профиля пациентов с НАЖБП и НМТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41.
2. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356.
3. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
4. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *Journal of hepatology*. 2018;69(4):896–904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.

5. Battistella S., D’Arcangelo F., Grasso M. et al. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clinical and molecular hepatology*. 2023;29(Suppl):286–301. doi: 10.3350/cmh.2022.0392.
6. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*. 2020;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
7. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V. et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
8. Mantovani A., Csermely A., Petracca G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(11):903–913. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
9. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2016;65(3):589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
10. de Avila L., Henry L., Paik J.M. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated With Higher All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2023;21(10):2588–2596.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.006.
11. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
13. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.
14. Pandeyarajan V., Gish R.G., Alkhoury N. et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care Clinic. *Gastroenterology & hepatology (NY)*. 2019;15(7):357–365. PMID: 31391806; PMCID: PMC6676352.
15. Dietrich C.G., Rau M., Geier A. Screening for non-alcoholic fatty liver disease-when, who and how? *World journal of gastroenterology*. 2021;27(35):5803–5821. doi: 10.3748/wjg.v27.i35.5803.
16. Rahman M.M., Kibria M.G., Begum H. et al. Prevalence, risk factors and metabolic profile of the non-obese and obese nonalcoholic fatty liver disease in a rural community of South Asia. *BMJ Open Gastroenterology*. 2020;7:e000535. doi:10.1136/bmjgast-2020-000535.
17. Ha J., Yim S.Y., Karagozian R. Mortality and Liver-Related Events in Lean Versus Non-Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2023;21(10):2496–2507.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.019. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36442727.
18. Gao Y., Zhao T., Song S. et al. Lean nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes mellitus: A literature review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2023;200:110699. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110699.
19. Nabi O., Lapidus N., Boursier J. et al. Lean individuals with NAFLD have more severe liver disease and poorer clinical outcomes (NASH-CO Study). *Hepatology*. 2023;78(1):272–283. doi: 10.1097/HEP.0000000000000329.
20. Jeong S., Oh Y.H., Choi S. et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Better Predicts Incident Cardiovascular Disease. *Gut and liver*. 2022;16(4):589–598. doi: 10.5009/gnl210256.
21. Kim D., Konyn P., Sandhu K.K. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *Journal of hepatology*. 2021;75(6):1284–1291. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.035.
22. Chan K.E., Koh T.J.L., Tang A.S.P. et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(9):2691–2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321.
23. Abosheaishaa H., Hussein M., Ghallab M. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2024;18(1):102938. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102938.
24. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(8):739–752. doi:10.1016/s2468-1253(20)30077-7.
25. Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А. и др. Оценка частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с нормальной массой тела в Волгоградском регионе. *XVIII Национальный конгресс терапевтов. Сборник тезисов*. М., 2023. С. 299.
26. Semova I., Biddinger S.B. Triglycerides in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Guilty Until Proven Innocent. *Trends in pharmacological sciences*. 2021;42(3):183–190. doi: 10.1016/j.tips.2020.12.001.

27. Armandi A., Rosso C., Caviglia G.P. et al. Insulin Resistance across the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites*. 2021;11(3):155. doi: 10.3390/metabo11030155.

28. DiStefano J.K., Gerhard G.S. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2022;14:45. doi: 10.1186/s13098-022-00814-z.

29. Xu W., Zhao H., Gao L. et al. Association of long-term triglyceride-glucose index level and change with the risk of cardiometabolic diseases. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023;14:1148203. doi: 10.3389/fendo.2023.1148203.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatient clinic patients in the Russian Federation: study results DIREG 2. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.).

2. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE-RF-2 data). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356.

3. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.

4. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *Journal of hepatology*. 2018;69(4):896–904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.

5. Battistella S., D’Arcangelo F., Grasso M. et al. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clinical and molecular hepatology*. 2023;29(Suppl):286–301. doi: 10.3350/cmh.2022.0392.

6. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*. 2020;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

7. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V. et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966–1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.

8. Mantovani A., Csermely A., Petracca G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(11):903–913. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.

9. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2016;65(3):589–600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.

10. de Avila L., Henry L., Paik J.M. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated With Higher All-Cause and Cause-Specific Mortality. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2023;21(10):2588–2596.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2023.01.006.

11. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third version. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;185(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

12. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Association of Endocrinologists, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.

13. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.

14. Pandeyarajan V., Gish R.G., Alkhoury N. et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care Clinic. *Gastroenterology & hepatology (NY)*. 2019;15(7):357–365. PMID: 31391806; PMCID: PMC6676352.

15. Dietrich C.G., Rau M., Geier A. Screening for non-alcoholic fatty liver disease-when, who and how? *World journal of gastroenterology*. 2021;27(35):5803–5821. doi: 10.3748/wjg.v27.i35.5803.

16. Rahman M.M., Kibria M.G., Begum H. et al. Prevalence, risk factors and metabolic profile of the non-obese and obese nonalcoholic fatty liver disease in a rural community of South Asia. *BMJ Open Gastroenterology*. 2020;7:e000535. doi:10.1136/bmjgast-2020-000535.

17. Ha J., Yim S.Y., Karagozian R. Mortality and Liver-Related Events in Lean Versus Non-Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2023;21(10):2496–2507.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2022.11.019. Epub 2022 Nov 26. PMID: 36442727.

18. Gao Y., Zhao T., Song S. et al. Lean nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes mellitus: A literature review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2023;200:110699. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110699.

19. Nabi O., Lapidus N., Boursier J. et al. Lean individuals with NAFLD have more severe liver disease and poorer clinical

outcomes (NASH-CO Study). *Hepatology*. 2023;78(1):272–283. doi: 10.1097/HEP.000000000000329.

20. Jeong S., Oh Y.H., Choi S. et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Better Predicts Incident Cardiovascular Disease. *Gut and liver*. 2022;16(4):589–598. doi: 10.5009/gnl210256.

21. Kim D., Konyon P., Sandhu K.K. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *Journal of hepatology*. 2021;75(6):1284–1291. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.035.

22. Chan K.E., Koh T.J.L., Tang A.S.P. et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(9):2691–2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321.

23. Abosheishaa H., Hussein M., Ghallab M. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2024;18(1):102938. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102938.

24. Ye Q., Zou B., Yeo Y.H. et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*

Gastroenterology & Hepatology. 2020;5(8):739–752. doi:10.1016/s2468-1253(20)30077-7.

25. Turkina S.V., Statsenko M.E., Tyshchenko I.A. et al. Assessment of the incidence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with normal body weight in the Volgograd region. *XVIII Natsionalnyj kongress terapevtov. Sbornik tezisev = XVIII National Congress of Therapists. Collection of abstracts*. Moscow, 2023:299. (In Russ.).

26. Semova I., Biddinger S.B. Triglycerides in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Guilty Until Proven Innocent. *Trends in pharmacological sciences*. 2021;42(3):183–190. doi: 10.1016/j.tips.2020.12.001.

27. Armandi A., Rosso C., Caviglia G.P. et al. Insulin Resistance across the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metabolites*. 2021;11(3):155. doi: 10.3390/metabo11030155.

28. DiStefano J.K., Gerhard G.S. NAFLD in normal weight individuals. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2022;14:45. doi: 10.1186/s13098-022-00814-z.

29. Xu W., Zhao H., Gao L. et al. Association of long-term triglyceride-glucose index level and change with the risk of cardiometabolic diseases. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023;14:1148203. doi: 10.3389/fendo.2023.1148203.

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

Информация об авторах

Светлана Владимировна Туркина – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; turkina.vlg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Михаил Евгеньевич Стаценко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Ирина Андреевна Тыщенко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; tishenco-card@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3046-7264>

Марина Николаевна Титаренко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; manina26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3749-6076>

Марина Александровна Косивцова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; marinalekandrovna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>

Елена Евгеньевна Горбачева – ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; kasli1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-7248>

Статья поступила в редакцию 19.02.2024; одобрена после рецензирования 20.05.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Svetlana V. Turkina – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; turkina.vlg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Mikhail E. Statsenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; mestatsenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Irina A. Tyshchenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; tishenco-card@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3046-7264>

Marina N. Titarenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; manina26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3749-6076>

Marina A. Kosivtsova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; marinalekandrovna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4718-5028>

Elena E. Gorbacheva – Assistant of the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; kasli1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7367-7248>

The article was submitted 19.02.2024; approved after reviewing 20.05.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Лапароскопические операции и летальность при перфоративной язве (корреляционно-регрессионный анализ)

А.В. Пузикова , С.И. Панин, А.А. Линченко, А.Е. Бубликов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Цель работы: оценить взаимосвязь между количеством лапароскопических операций и летальностью у пациентов с перфоративной язвой. **Материалы и методы.** По материалам анализа результатов хирургического лечения пациентов с перфоративной язвой за 2018 год изучены функциональные взаимосвязи между количеством выполняемых лапароскопических операций и уровнями госпитальной и послеоперационной летальности. **Результаты.** По результатам первичной статистической информации (2 189 пациентов с прободной язвой) проведен анализ функциональных взаимосвязей между количеством выполняемых лапароскопических операций и летальностью. Установлены сильные прямые корреляционные связи, которые наиболее достоверно могут быть описаны в рамках полиномиальных регрессионных моделей ($r^2 = 0,917$ и $r^2 = 0,889$). **Заключение.** Оценка целостной кривой зрелости технологий и достоверность тенденций по снижению госпитальной и послеоперационной летальности при увеличении степени внедрения лапароскопических операций будет определена только при стандартизированных подходах к широкому использованию минимальноинвазивных технологий у пациентов с перфоративной язвой во всех субъектах РФ.

Ключевые слова: перфоративная язва, лапароскопические операции

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Laparoscopic surgery and mortality in perforated peptic ulcer (correlation and regression analysis)

A.V. Puzikova , S.I. Panin, A.A. Linchenko, A.E. Bublikov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Aim of the study is to evaluate the relationship between the number of laparoscopic operations and mortality in patients with perforated peptic ulcer. **Materials and methods:** The functional relationships between the number of performed laparoscopic operations and the levels of hospital and postoperative mortality were studied based on the analysis of the results of surgical treatment of patients with a perforated ulcer in 2018. **Results:** An analysis of the functional relationships between the number of laparoscopic operations performed and mortality was carried out based on the results of primary statistical information (2 189 patients with a perforated ulcer). Strong direct correlations have been established, which can be most reliably described within the framework of polynomial regression models ($r^2 = 0.917$ and $r^2 = 0.889$). **Conclusion:** An assessment of trends in the reduction in hospital and postoperative mortality with an increase in number of laparoscopic operations will be determined only with standardized approaches to the usage of minimally invasive technologies in all areas of the Russian Federation

Keywords: perforated peptic ulcer, laparoscopic surgery.

Перфоративная язва является одним из основных показаний к хирургическому лечению осложнений язвенной болезни [1, 2, 3]. При этом во многих клиниках нашей страны в настоящее время хирурги стараются применять различные малоинвазивные технологии [4, 5, 6]. Однако научных исследований, суммирующих большое количество клинических наблюдений, в литературе опубликовано недостаточно.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить взаимосвязь между количеством лапароскопических операций и летальностью у пациентов с перфоративной язвой.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования послужили статистические данные об объеме выполняемых различных лапароскопических операций и уровнях госпитальной и послеоперационной летальности у больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Первичные статистические сведения были извлечены из информационно-аналитического сборника «Хирургическая помощь в Российской Федерации» (Ревишвили А.Ш. с соавт., 2019) [7].

После создания оригинальной базы данных был проведен корреляционный анализ и изучены функциональные взаимосвязи между количеством лапароскопических

операций при прободной язве, с одной стороны, (независимая переменная, значение X), и уровнем госпитальной и послеоперационной летальности, с другой (зависимая переменная, значение Y). При этом количество варьирующих признаков было одинаковым. Кроме того, с учетом большого количества анализируемых данных и множества других факторов, также влияющих на результаты лечения, исходили из нормального распределения анализируемых признаков.

Все математические расчеты корреляционно-регрессионного анализа и построения графиков были сделаны в программе Microsoft Office Excel 2007 в рамках совместной работы хирургов и специалистов в области математической статистики, которые в своих исследованиях широко используют методики корреляционного анализа [8].

Определяли значение коэффициента корреляции, который может варьировать в пределах от -1 до +1. Интерпретацию расчетного значения коэффициента r , по его тесноте (силе) связи между переменными, проводили на основании шкалы Чэддока (от очень слабой корреляции при $r < 0,3$, до корреляции очень высокой степени при $r > 0,9$. При коэффициенте корреляции (r) более 0,3 анализировали линейные и различные нелинейные модели, при значении r менее 0,3 моделирования не проводили.

Расчет регрессионной статистики и дисперсионный анализ с определением направления взаимосвязи между признаками (прямая или обратная связь) и величину достоверности аппроксимации (r^2) выполняли в программном разделе Excel 2007, обозначаемом как «Анализ данных», в котором среди «Инструментов анализа» выбирали пункт «Регрессия».

Направление связи между анализируемыми переменными считали обратной (увеличение числа лапароскопических операций приводит к снижению количества летальных исходов) при значении коэффициента r

от -1 до 0 и, наоборот, прямой (увеличение количества лапароскопических операций приводит к росту числа летальных исходов) при значении коэффициента r от 0 до +1.

В ходе трактовки значений коэффициента r^2 исходили из того, что для приемлемых регрессионных моделей его значение не должно быть менее 0,5 (50 %), и чем оно ближе к 1 (100 %), тем сильнее выявляемая связь между численностью миниинвазивных операций и уровнем летальности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2018 г. в ЮФО было пролечено 2 189 пациентов с прободной язвой. Уровень оперативной активности составил 94,2 % (2063/2189). При этом 95,1 % (1960/2063) больных перенесли лапаротомные операции, 4,9 % (103/2063) – лапароскопические. Госпитальная летальность при прободной язве желудка и двенадцатиперстной кишки по ЮФО составила 10,96 % (240/2189), послеоперационная – 9,94 % (205/2063).

На основании программного расчета критерия корреляции Пирсона и регрессионного анализа установлено, что между количеством лапароскопических операций ($n = 103$) и госпитальной летальностью ($n = 240$) имеется статистически достоверная прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,862, t = 4,175, p < 0,05$). Такая же функциональная взаимосвязь характерна и для количества малоинвазивных операций ($n = 103$) и послеоперационной летальности ($n = 205$) – корреляционная связь сильная прямая статистически достоверная ($r = 0,821, t = 3,519, p < 0,05$). Наиболее достоверно установленные взаимоотношения могут быть описаны в рамках полиномиальных регрессионных моделей ($r^2 = 0,917$ и $r^2 = 0,889$) (рис. 1, 2).

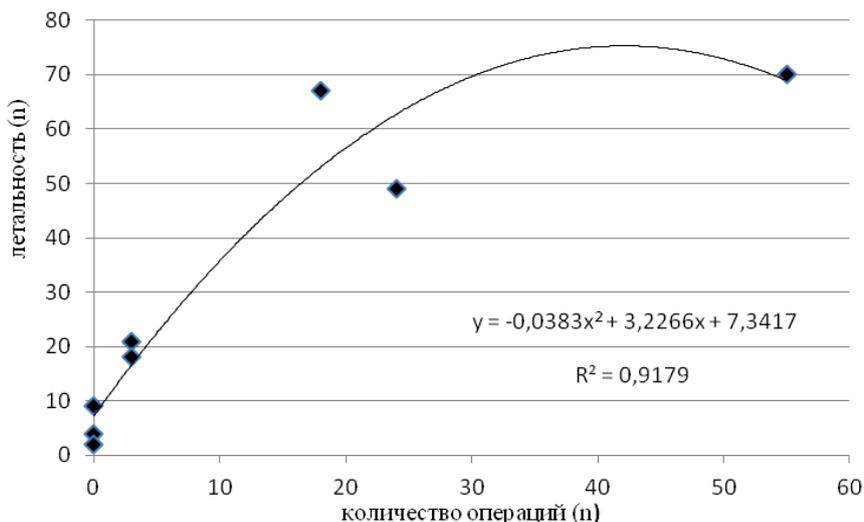


Рис. 1. Функциональные взаимосвязи между количеством лапароскопических операций и уровнем госпитальной летальности

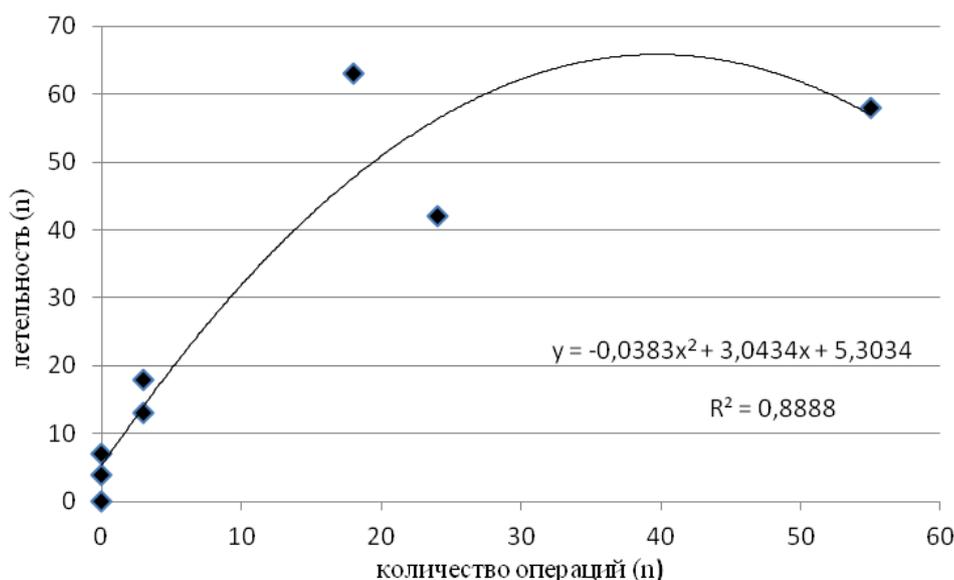


Рис. 2. Функциональные взаимосвязи между количеством лапароскопических операций и уровнем послеоперационной летальности

Представленные на графиках линии (функции) максимально из всех проанализированных моделей приближают всю совокупность точек, которые представляют собой отдельные регионы ЮФО. Указанные на рисунках уравнения регрессии с определенной долей вероятности позволяют, зная количество выполняемых лапароскопических операций (независимая переменная, X), прогнозировать изменения в уровнях летальности (зависимая переменная, Y).

Уровни госпитальной и послеоперационной летальности при прободной язве зависят не только от степени внедрения малоинвазивных технологий, но и от других кофакторов (уровень коморбидности, характер перитонита, фактор поздней госпитализации, после 24 часов с момента начала заболевания и другие) [9]. Каждый из этих факторов требует отдельной целенаправленной оценки, что невозможно сделать в рамках одной статьи

В результате проведенного корреляционно-регрессионного анализа было установлено, что функциональная взаимосвязь между количеством проводимых лапароскопических операций и уровнем летальности при прободной язве характеризуется как прямая сильная. На первый взгляд может сложиться впечатление, что увеличение количества лапароскопических операций приводит к росту летальности у больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако это утверждение полностью противоречит всему эмпирическому опыту современной хирургии, который однозначно свидетельствует о том, что внедрение в клиническую практику малоинвазивных технологий сопровождается улучшением результатов лечения больных с различными нозологиями.

Для объяснения противоречий в рамках обсуждения полученных результатов была сформулирована гипотеза о том, что в анализируемый период времени лапароскопическая хирургия прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки может быть сравнима с ситуацией, имевшей место в желчной хирургии в начале-середине 90-х годов двадцатого столетия. В этот период отечественные хирурги только начали внедрять в широкую клиническую практику малоинвазивные операции у больных с желчнокаменной болезнью и острым холециститом. Тогда же стали появляться публикации о том, что лапароскопические операции, несмотря на все свои преимущества, сопровождаются большей вероятностью повреждения внепеченочных желчных протоков и о том, что лапароскопические операции не должны превышать определенный временной лимит, после которого их эффективность значительно снижается. Однако, как показала дальнейшая практика, получаемые в то время результаты не всегда соответствовали действительности и во многом были связаны с периодом роста и становления малоинвазивной желчной хирургии в РФ, когда многие хирурги еще даже не вышли за рамки кривой обучения. По мере внедрения лапароскопических технологий в широкую клиническую практику различия между лапароскопическими и лапаротомными операциям по указанным выше параметрам сравнения перестали быть статистически значимыми. Этот факт также подтверждается в мировых доказательных исследованиях [10].

В заключение обсуждения полученных результатов также необходимо отметить, что корреляция представляет собой частный случай стохастической связи, и корреляционные взаимосвязи наиболее четко проявляются при массовых наблюдениях. Свяzano это

с тем, что на зависимую переменную (в представленной статье это уровни летальности), кроме независимого фактора (количество проводимых лапароскопических операций) оказывают влияние и другие случайные величины. Именно поэтому взаимоотношению между числом лапароскопических операций и показателями летальности будут обладать наибольшей достоверностью при соблюдении закона больших чисел, когда максимально уравниваются другие, неучтенные кофакторы. Установленная корреляционная связь между числом лапароскопических операций и летальностью статистически значима ($p < 0,05$). Достоверность этих тенденций будет подтверждена или опровергнута только при проведении дальнейших исследований больших баз данных и увеличении степени внедрения лапароскопических операций при прободной язве во всех субъектах РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Корреляционно-регрессионный анализ показывает разнонаправленность функциональных взаимосвязей между количеством лапароскопических операций и летальностью при прободной язве. Оценка целостной кривой зрелости технологий и достоверность тенденций по снижению госпитальной и послеоперационной летальности при увеличении степени внедрения лапароскопических операций будет определена только при стандартизированных подходах к широкому использованию малоинвазивных технологий у пациентов с перфоративной язвой во всех субъектах РФ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Сим М.И. и др. Влияние объема оперативного вмешательства на факторы защиты и агрессии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2017;22(3):28–33.
2. Рыбаков Г.С., Исаев А.И., Карсотьян Г.С. и др. Анализ малоинвазивных и традиционного методов ушивания перфоративных язв пилоробульбарной зоны. *Московский хирургический журнал*. 2017;5(57):18–24.
3. Шапкин Ю.Г., Беликов А.В., Климашевич В.Ю. Ранняя диагностика рецидива кровотечения из гастродуоденальной язвы. Саратов: Изд-во Саратовского гос. мед. ун-та, 2016. 138 с.
4. Ревিশвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П. и др. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;3:88–97. doi: 10.17116/hirurgia201903188.
5. Сажин А.В., Ивахов Г.Б., Страдымов Е.А. и др. Хирургическое лечение перфоративных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненных распространенным перитонитом: лапаротомия или лапароскопия? (Сообщение 1). *Эндоскопическая хирургия*. 2019;25(3):51–58. doi: 10.17116/endoskop20192503151.

6. Тимербулатов Ш.В., Сагитов Р.Б., Смыр Р.А. и др. Миниинвазивные вмешательства при прободной гастродуоденальной язве. *Эндоскопическая хирургия*. 2017;23(2):8–11. doi: 10.17116/endoskop20172328-11.

7. Ревিশвили А.Ш., Оловянный В.Е., Сажин В.П. и др. Хирургическая помощь в Российской Федерации. Информационно-аналитический сборник. М., 2019. 136 с.

8. Калюжина Е.А., Киреева А.И., Маринин Н.А. и др. Об аппроксимации интегральных функций дисперсного состава пыли в воздушной среде. *Международный научный журнал Альтернативная энергетика и экология*. 2013; 14(136):52–56.

9. Алекберзаде А.В., Крылов Н.Н., Рустамов Э.А. и др. Ушивание перфоративной язвы: лапароскопическое или открытое? (с комментарием А.С. Ермолова). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;2:45–51. doi: 10.17116/hirurgia2017245-50.

10. Keus F., Gooszen H.G., Van Laarhoven C.J. Systematic review open, small-incision or laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholecystolithiasis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;29(4):359–378 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03894.x>.

REFERENCES

1. Rybachkov V.V., Dryazhenkov I.G., Sim M.I. et al. The influence of operative intervention volume on the factors of protection and aggression in ulcerative disease of stomach and duodenum. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii = Bulletin of the Ivanovo State Medical Academy*. 2017;22(3):28–33. (In Russ.).
2. Rybakov G.S. Isaev A.I., Karsotyan G.S. et al. Analysis of minimally invasive and traditional methods of suturing of perforated ulcers pylorobulbar zone. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal = Moscow Surgical Journal*. 2017;5(57):18–24. (In Russ.).
3. Shapkin Yu.G., Belikov A.V., Klimashevich V.Ju. Early diagnosis of recurrence of bleeding from gastroduodenal ulcers. Saratov, Saratov State Medical University Publishing House; 2016 138 p. (In Russ.).
4. Revishvili A.Sh., Fedorov A.V., Sazhin V.P. et al. Emergency surgery in Russian Federation. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;11:39–43. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia201903188.
5. Sazhin A.V., Ivakhov G.B., Stradymov E.A. et al. Surgical treatment of perforated peptic ulcers complicated by diffuse peritonitis: laparotomy or laparoscopy? (Part 1). *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery*. 2019;25(3):51–58. (In Russ.). doi: 10.17116/endoskop20192503151.
6. Timerbulatov Sh.V., Sagitov R.B., Smyr R.A. et al. Minimally invasive surgeries for perforated gastroduodenal ulcers. *Endoskopicheskaya khirurgiya = Endoscopic Surgery*. 2017;23(2):8–11. (In Russ.). doi: 10.17116/endoskop20172328-11.
7. Revishvili A.Sh., Olovyanni V.E., Sazhin V.P. et al. Surgical care in the Russian Federation. Information and analytical collection. Moscow, 2019. 136 p. (In Russ.).

8. Kalyuzhina E.A., Kireyeva A.I., Marinin N.A. et al. About approximation of integrated functions of disperse structure of a dust in the air environment. *Mezhdunarodnyi nauchnyi zhurnal Al'ternativnaya energetika i ekologiya*. 2013; 14(136):52–56. (In Russ.).

9. Alekberzade A.V., Krylov N.N., Rustamov E.A. et al. Perforated peptic ulcer closure: laparoscopic or open? *Khirurgiya*.

Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017;2:45–51. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia2017245-50.

10. Keus F, Gooszen HG, Van Laarhoven CJ. Systematic review open, small-incision or laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholecystolithiasis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009;29(4):359–378 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03894.x>.

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

Информация об авторах

Алла Владимировна Пузикова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ AllaSavitskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2873-9953>

Станислав Игоревич Панин – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; Panin-74@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4086-2054>

Александр Александрович Линченко – клинический ординатор кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, AidenMails@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-9426-5581>

Александр Евгеньевич Бубликов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; aebublikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3737-9619>

Статья поступила в редакцию 02.04.2024; одобрена после рецензирования 02.07.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alla V. Puzikova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ AllaSavitskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2873-9953>

Stanislav I. Panin – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; Panin-74@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4086-2054>

Alexander A. Linchenko – Clinical Resident of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, AidenMails@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-9426-5581>

Alexander E. Bublikov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; aebublikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3737-9619>

The article was submitted 02.04.2024; approved after reviewing 02.07.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Эффективность и безопасность применения олокизумаба и левелимаба у больных COVID-19 в 2022 г.: когортное исследование

Владимир Иванович Петров, Анастасия Юрьевна Рязанова ✉, Наталья Сергеевна Токарева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Аннотация. Проведено одноцентровое наблюдательное когортное исследование применения левелимаба и олокизумаба у пациентов с COVID-19. **Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения олокизумаба и левелимаба в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2022 г. **Материалы и методы.** Проанализированы 182 медицинские карты пациентов, которым назначались генно-инженерные биологические препараты в 2022 г. Отдаленные результаты применения препаратов и исходов заболевания после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивались с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19. **Результаты.** Достоверных различий в эффективности левелимаба и олокизумаба выявлено не было. Шанс обнаружения признаков бактериальной инфекции/сепсиса был достоверно выше в 2,7 раза у пациентов, получавших левелимаб по сравнению с олокизумабом (ОШ = 2,7, 95 % ДИ 1,43–5,17)

Ключевые слова: COVID-19, олокизумаб, левелимаб, летальность, бактериальная инфекция, сепсис, лекарственное поражение печени

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Effectiveness and safety of olokizumab and levilimab in patients with COVID-19 in 2022: a cohort study

Vladimir I. Petrov, Anastasia Yu. Ryazanova ✉, Natalya S. Tokareva

Volgograd State Medical University, Volgograd

Abstract. A single-center observational cohort study of the use of levilimab and olokizumab in patients with COVID-19 was conducted. **Purpose** was to evaluate the effectiveness and safety of olokizumab and levilimab in the infectious diseases hospital of the Volgograd region in 2022. **Materials and methods:** We analyzed 182 medical records of patients who were prescribed genetically engineered biological drugs in 2022. Long-term results of the use of drugs and disease outcomes after discharge or transfer to another medical facility were assessed using the federal register of people with COVID-19. **Results:** There were no significant differences in the effectiveness of levilimab and olokizumab. The chance of detecting signs of bacterial infection/sepsis was significantly higher by 2.7 times in patients receiving levilimab compared with olokizumab (OR=2.7, 95 % CI 1.43-5.17).

Keywords: COVID-19, olokizumab, levilimab, lethality, bacterial infection, sepsis, drug-induced liver injury

Моноклональные антитела к интерлейкинам и их рецепторам в 2003 г. вошли в клиническую практику для лечения ревматологических заболеваний, а с 2020 г. используются в качестве патогенетической иммуносупрессивной терапии COVID-19 [1]. Тоцилизумаб, антагонист рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), первый из группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) вошел в международные и отечественные клинические рекомендации по ведению больных с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 [2]. В 2020 г. два отечественных препарата олокизумаб «Илсира» и левелимаб «Артлегия» были зарегистрированы для применения на территории РФ и, в условиях пандемии новой инфекции, стали использоваться в качестве альтернативы зарубежным препаратам (Временные методические рекоменда-

дации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 от 3.06.20 – Версия 18 от 26.10.21). Левелимаб, как и оригинальный препарат тоцилизумаб, представляет собой моноклональное антитело, блокирующее растворимые и мембранные рецепторы к ИЛ-6, в то время как олокизумаб блокирует циркулирующий ИЛ-6 [1]. Эффективность и безопасность отечественных биоаналогов, прошедших ускоренную процедуру регистрации, в условиях реальной клинической практики является недостаточно изученной. Данные и доказательства реальной клинической практики являются одним из ключевых моментов новой парадигмы в клинической фармакологии – фармакологистике, и должны приниматься во внимание при составлении клинических рекомендаций и протоколов ведения больных [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность и безопасность применения олокизумаба и левелимаба в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2022 г.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое наблюдательное когортное исследование применения ГИБП у пациентов с COVID-19. В 2022 г. в инфекционном стационаре Волгоградской области было пролечено 1 016 больных

COVID-19, из них умерло в стационаре 96 (9,4 %). Для анализа отбирали медицинские карты всех пациентов, которым назначались ГИБП в 2022 г. У всех пациентов было оформлено подписанное информированное согласие на применение генно-инженерных биологических препаратов и на использование персональных данных в научных целях. В изучаемом стационаре в 2022 г. ГИБП левелимаб и олокизумаб вводили 17,9 % пациентам (182/1016) (табл. 1), другие моноклональные антитела не использовались.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов, получавших ГИБП в 2022 г.

Препарат/характеристика	Левелимаб (n = 59)	Олокизумаб (n = 115)	Олокизумаб + левелимаб (n = 8)
Средний возраст, лет М ± σ	71,7 ± 11,0	70,7 ± 9,6	57,4 ± 11,8
Мужчин/женщин, чел. (%)	26/33 (44/56)	46/69 (40/60)	3/5 (38/62)
Койко-день, сут. Ме [25%; 75%]	11 [8; 15]	12 [8; 16]	16,5 [12; 21,5]
Степень тяжести COVID-19 лёгкая/средняя/тяжёлая/крайне тяжёлая, чел. (%)	7/28/24/0 (12/47/41/0)	5/59/46/5 (4/51/40/4)	1/4/3/0 (13/50/38/0)
Время введения на момент госпитализации, сут. Ме [25%; 75%]	3 [3; 5]	3 [2; 5]	3 [2; 5] и 6 [5;8]
<i>Сопутствующая этиотропная и патогенетическая терапия</i>			
Фавипиравир / ремдесивир / интерферон альфа / умифеновир, чел. (%)	19/29/2/2 (32/49/3/3)	32/61/0/0 (28/53/0/0)	2/5/1/0 (25/63/13/0)
Кортикостероиды, чел. (%)	54 (92)	110 (96)	7 (88)
Циклофосфамид, чел. (%)	0 (0)	1 (9)	1 (13)
Антикоагулянты, чел. (%)	58 (96)	111 (97)	8 (100)
Антибактериальные препараты, чел. (%)	37 (63)	50 (43)	6 (75)
<i>Сопутствующие заболевания и состояния</i>			
Гипертоническая болезнь / стенокардия / инфаркт миокарда / фибрилляция предсердий / инсульт в анамнезе, чел. (%)	48/12/9/12/8 (81/20/15/20/14)	100/23/15/21/9 (87/20/13/18/8)	4/1/0/0/0 (50/13/0/0/0)
Сахарный диабет / онкология/ беременность, чел. (%)	20/3/1 (34/5/2)	30/11/0 (26/10/0)	4/1/1 (50/13/13)

Примечание: М – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение, Ме – медиана, 25% и 75% – 25-й и 75-й перцентили.

Левелимаб однократно в дозе 324 мг получали 58 пациентов, еще одному вводили левелимаб по 324 мг дважды с интервалом в 24 ч, и 4 пациента получали левелимаб в дозе 324 мг однократно и олокизумаб 64 мг на 3-и сутки после введения левелимаба. Олокизумаб однократно в дозе 64 мг получали 115 пациентов, еще 4 пациентам после введения олокизумаба в дозе 64 мг, в связи с отсутствием эффекта, через 2 суток (2 пациента) и 4 суток (2 пациента) вводили левелимаб 324 мг подкожно. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ) было сформировано две группы. Первая группа включала 63 пациента, из них 94 % получали только левелимаб, а 6 % вводили олокизумаб после левелимаба. Во второй группе (119 человек) первым препаратом вводили олокизумаб и в последующем в 3 % случаев вводили левелимаб. Для оценки

эффективности терапии определяли 7-, 14-, 28-дневную летальность, 7-, 14-, 28-дневное улучшение, потребность во введении второго ГИБП/пульс-терапии кортикостероидами/циклофосфамидом после первого введенного препарата моноклональных антител. Безопасность терапии оценивали по наличию информации о развитии нежелательной реакции (НР) в медицинской карте, появлению признаков бактериальной инфекции и сепсиса (клинические данные, общий анализ крови, прокальцитонин), поражения печени (повышение активности АЛТ, АСТ > 2 раз от исходного, повышение билирубина) после введения изучаемых препаратов. Отношение шансов развития НР рассчитывали только для пациентов, имеющих данные в медицинских картах, позволяющие судить о развитии бактериальной инфекции или поражения печени. Отдаленные результаты применения препаратов

и исходов заболевания пациентов после выписки или перевода в другое лечебное учреждение оценивалось с помощью федерального регистра лиц, больных COVID-19¹.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Из 182 пациентов в изучаемом стационаре после введения левелимаба или олокизумаба умерло 33 (18 %), выписано 136 (74 %) и переведено в другие лечебные учреждения 13 (7 %). Среди выписанных и переведенных пациентов умерло 3 человека: на 28-й день после введение левелимаба, 30-й день после введения олокизумаба и 58-й день после введения олокизумаба в изучаемом стационаре и на 6-й день после введения левелимаба в другом лечебном учреждении. По данным федерального регистра лиц, больных COVID-19, выздоровело без последующих случаев амбулаторного

или стационарного лечения в 2022 г. и первой половине 2023 г. 146 (80 %) человек.

В течение первых 7 суток умерло 12 и 14 пациентов, получивших левелимаб в качестве первого ГИБП и олокизумаб соответственно. После введения левелимаба еще 1 пациент умер на 28-е сутки, и 28-дневная летальность в группе левелимаба составила 20,6 % (13/63). После введения олокизумаба 4 пациента умерло на 8–14-е сутки и 3 пациента на 15–28-е сутки, 28-дневная летальность в этой группе была ниже – 17,6 % (21/119). Отсутствие улучшения после первой дозы ГИБП у пациентов группы левелимаба чаще требовало введения другого препарата или пульс-терапии кортикостероидами/циклофосфамидом по сравнению с пациентами группы олокизумаба. Улучшение состояния, позволившего выписать на амбулаторное лечение или реабилитацию в другое лечебное учреждение, наступало быстрее у пациентов, получающих олокизумаб в качестве первого введенного ГИБП (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная эффективность левелимаба и олокизумаба у пациентов с COVID-19 в 2022 г.

Показатель	Левелимаб (n = 63), исход есть/нет	Олокизумаб (n = 119), исход есть/нет	ОШ, 95 %ДИ	p
7-дневная летальность, чел. (%)	12/51 (19)	14/105 (12)	1,765 [0,761–4,090]	0,093
14-дневная летальность, чел. (%)	12/51 (19)	18/101 (15)	1,320 [0,591–2,951]	0,249
28-дневная летальность, чел. (%)	13/50 (21)	21/98 (18)	1,21 [0,561–2,623]	0,312
Потребность во введении второго ГИБП / пульс-терапии кортикостероидами / циклофосфамидом, чел. (%)	10/53 (16)	11/108 (9)	1,852 [0,740–4,636]	0,093
7-дневное улучшение, чел. (%)	18/45 (29)	44/75 (37)	0,682 [0,352–1,321]	0,128
14-дневное улучшение, чел. (%)	43/20 (68)	85/34 (71)	0,86 [0,443–1,669]	0,328
28-дневное улучшением, чел. (%)	50/13 (79)	100/19 (84)	0,73 [0,334–1,599]	0,216

Наиболее частыми НР при введении олокизумаба и левелимаба, по данным отчетов о безопасности², являются инфекции и повышение активности печёночных ферментов. Также при введении ГИБП следует опасаться развития реакций гиперчувствительности [1]. Ни в одной из изучаемых медицинских карт не было карты-извещения о развитии реакций гиперчувствительности на вводимый ГИБП. Не у всех пациентов после применения олокизумаба и левелимаба можно было оценить развитие бактериальной инфекции/сепсиса и поражения печени по данным медицинской карты, что в большинстве случаев было связано с коротким сроком наблюдения. Результаты общего анализа крови через 1–2 суток и позже после введения ГИБП были доступны

в 93 % (169/182) медицинских карт, прокальцитонина в 23 % (42/182), печеночных проб в 90 % (163/182). Среди пациентов, у которых необходимая информация присутствовала, шанс обнаружения повышения лейкоцитов $>12 \times 10^9/л$ и признаков бактериальной инфекции/сепсиса по совокупным данным (лейкоциты, прокальцитонин, данные аутопсии) был достоверно выше в 3 и 2,7 раза у пациентов, получавших левелимаб по сравнению с олокизумабом (табл. 3). У трети пациентов, получающих ГИБП, отмечено повышение активности печеночных ферментов, соответствующее поражению печени легкой степени тяжести в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» 2024 г.³

¹ https://covid.egisz.rosminzdrav.ru/#nr.reg_list.

² <https://grls.minzdrav.gov.ru>.

³ https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/747_1.

Таблица 3

Сравнительная безопасность левелимаба и олокизумаба у пациентов с COVID-19 в 2022 г.

Показатель	Левелимаб, есть/нет	Олокизумаб, есть/нет	ОШ, 95 %ДИ	<i>p</i>
Признаки бактериальной пневмонии / сепсиса по данным аутопсии, чел. (%)	3/9 (25)	4/18 (18)	1,5 [0,275–8,189]	0,319
Повышение лейкоцитов после введения препарата > 12 × 10 ⁹ /л, чел. (%)	36/25 (59)	35/73 (32)	3,0 [1,568–5,754]	0,0005
Повышение прокальцитонина после введения препарата > 0,5 нг/мл, чел. (%)	13/4 (76)	18/7 (72)	1,26 [0,305–5,232]	0,373
Повышение прокальцитонина после введения препарата > 2 нг/мл, чел. (%)	3/14 (18)	3/22 (12)	1,57 [0,277–8,908]	0,305
Признаки бактериальной инфекции / сепсиса по совокупным данным, чел. (%)	38/23 (62)	42/69 (38)	2,71 [1,425–5,170]	0,001
Повышение активности АЛТ > 2 ВГН и в 2 и более раз выше от исходного	15/43 (26)	35/70 (33)	0,70 [0,342–1,425]	0,162
Повышение активности АЛТ > 5 ВГН и в 2 раза и более раз выше от исходного	5/53 (9)	11/94 (10)	0,81 [0,266–2,445]	0,352
Повышение билирубина > ВГН	6/52 (10)	9/96 (9)	1,23 [0,415–3,649]	0,354

Примечание: ВГН — верхняя граница нормы.

Новая коронавирусная инфекция характеризуется системной гипервоспалительной реакцией с повышением содержания провоспалительных цитокинов, что рассматривается как ведущий механизм патогенеза COVID-19. К настоящему времени накоплены данные о потенциальной пользе противовоспалительной иммуномодулирующей терапии препаратами моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 у пациентов с COVID-19, однако большинство этих данных относится к тоцилизумабу [4], в то время как эффективность и безопасность отечественных биоаналогов остается недостаточно изученной. В нашем исследовании, основанном на данных реальной клинической практики, 28-дневная летальность в группе левелимаба и олокизумаба составила 20,6 и 17,6 % соответственно. Степень тяжести COVID-19 у большинства пациентов на момент введения ГИБП была средняя (50 %, 91/182) или тяжелая (40 %, 73/182), однако встречались и пациенты с легким течением COVID-19 (7 %, 13/182) и крайне тяжелым (3 %, 5/182).

С.С. Бобкова и соавт. [5] проводили анализ эффективности и безопасности трех препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 и его рецепторам (тоцилизумаба, левелимаба и олокизумаба) при однократном введении у 400 пациентов, госпитализированных в декабре 2020 г. в палатные отделения со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. При анализе показателя «летальный исход» в зависимости от введенного препарата не удалось выявить значимых различий ($p > 0,05$), однако внутригоспитальная летальность, как и в нашем исследовании, была выше в группе левелимаба (11 %) по сравнению с олокизумабом (5 %) и тоцилизумабом (7 %). Долгосрочные исходы заболе-

вания после выписки из стационара в исследовании Бобковой С.С. и соавт. не оценивались, не включали пациентов, госпитализированных в палаты интенсивной терапии/реанимации (19 % в нашем исследовании), и пациентов, которым потребовалось повторное введение ГИБП, что может объяснить более низкие показатели летальности, чем в нашем исследовании. При оценке исхода «сепсис» в зависимости от введенного препарата Бобковой С.С. и соавт. не удалось установить статистически значимых различий, тем не менее, частота септических осложнений была также выше в группе левелимаба (6 %) по сравнению с олокизумабом (3 %) и тоцилизумабом (3 %).

Недостатком настоящего исследования, как и исследования Бобковой С.С. и соавт., является отсутствие контрольной группы. Шанс летального исхода в изучаемом стационаре у пациентов, которым вводили ГИБП в 2022 г. был в 2,7 раз выше (ОШ = 2,7, 95% ДИ 1,71-4,28, $p = 0,001$) по сравнению с пациентами, не получавшими моноклональные антитела, внутригоспитальная летальность которых составила 7,6 % (63/834). Однако сам факт введения ГИБП в большинстве случаев свидетельствовал о более неблагоприятном течении COVID-19, отсутствии эффекта от терапии противовирусными препаратами, кортикостероидами и антикоагулянтами у пациентов с факторами риска тяжелого течения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверных различий в эффективности левелимаба и олокизумаба по всем показателям выявлено не было, однако шанс летального исхода в первые 7 дней был на 77 % выше у пациентов, получающих

левилимаб по сравнению с олокизумабом (ОШ = 1,76, 95%-й ДИ 0,76–4,09) и на 21 % выше через 28 дней (ОШ = 1,21, 95%-й ДИ 0,56–2,62). Потребность во введение другого ГИБП, проведении пульс-терапии кортикостероидами или циклофосфамидом была также выше у пациентов, получающих левелимаб (ОШ 1,85, 95% ДИ 0,74–4,64).

Терапия левелимабом и олокизумабом ассоциировалась с появлением признаков бактериальной инфекции и поражением печени легкой степени. Значимое повышение шанса появления признаков бактериальной инфекции/сепсиса на фоне терапии левелимабом по сравнению с олокизумабом (ОШ = 2,7, 95%-й ДИ 1,43–5,17) требует дальнейшего изучения. Мишенью действия олокизумаба является непосредственно интерлейтин-6, избыток которого циркулирует в плазме крови при развитии «цитокинового шторма», в то время как левелимаб, как и тоцилизумаб и еще один представитель этой группы сарилумаб, блокируют рецепторы ИЛ-6 на иммунокомпетентных клетках, вызывая иммуносупрессию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Некрасов Д.А. и др. Вопросы безопасности терапии тоцилизумабом и другими ингибиторами интерлейкинов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(1):34–47. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-34-47
2. Петров В.И., Рязанова А.Ю., Пономарева А.В. и др. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):198–206. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206.
3. Петров В.И. Фармакологистика — новая парадигма в клинической фармакологии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(2):3–6. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-6.

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

Информация об авторах

В.И. Петров – президент Волгоградского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, Волгоград, Россия; brain@sprintnet.ru, ORCID 0000-0002-0258-4092

А.Ю. Рязанова – к. м. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия; [✉] nastasyakus@mail.ru, ORCID 0000-0002-4778-5015

Н.С. Токарева – ассистент, аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия; nata5847@yandex.ru, ORCID0000-0002-2578-6228

Статья поступила в редакцию 06.02.2024; одобрена после рецензирования 10.05.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

V.I. Petrov – President of the Volgograd State Medical University, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Chief Freelance Specialist – Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Volgograd, Russia brain@sprintnet.ru, ORCID 0000-0002-0258-4092

A.Yu. Ryazanova – PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, [✉] nastasyakus@mail.ru, ORCID 0000-0002-4778-5015

N.S. Tokareva – Assistant, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, nata5847@yandex.ru, ORCID0000-0002-2578-6228

The article was submitted 06.02.2024; approved after reviewing 10.05.2024; accepted for publication 06.09.2024.

4. Ghaempanah F., Nikouei M., Cheraghi M. et al. Does tocilizumab have an effect on the clinical outcomes in COVID-19 patients? A meta-analysis of randomized control trials. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2023;16(1):151. doi: 10.1186/s40545-023-00662-w.

5. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;1:69–76. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76.

REFERENCES

1. Petrov V.I., Ryazanov A.YU., Nekrasov D.A. et al. Safety issues of therapy with biological agents blocking the effects of interleukins. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(1):34–47. (In Russ.)
2. Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Ponomareva A.V. et al. Clinical and economic analysis of genetically engineered biologics consumption by patients with COVID-19. *Farmaciya i farmakologiya = Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):198–206. (In Russ.)
3. Petrov V.I. Pharmacologistics – a new paradigm in clinical pharmacology. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(2):3–6. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-6.
4. Ghaempanah F., Nikouei M., Cheraghi M. et al. Does tocilizumab have an effect on the clinical outcomes in COVID-19 patients? A meta-analysis of randomized control trials. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2023;16(1):151. doi: 10.1186/s40545-023-00662-w.
5. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Procenko D.N., et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Retrospective cohort study. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova = Annals of Critical Care*. 2021;1:69–76. (In Russ.)

Особенности диагностики и лечения хронического эндометрита бактериально-вирусной этиологии

Людмила Владимировна Ткаченко ✉, Наталия Ивановна Свиридова,
Инна Александровна Делеске

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В исследовании выявлено смешанное влияние условнопатогенной флоры и вирусных агентов на эндометрий. Сочетанные воспалительные и пролиферативные процессы ведут к тяжелым изменениям в эндометрии и повышают риски рецидивирующих кровотечений, потери беременности и бесплодия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия, вирус папилломы человека

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-128-132>

Features of diagnosis and treatment of chronic endometritis of bacterial-viral etiology

Lyudmila V. Tkachenko ✉, Natalia I. Sviridova, Inna A. Deleske

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The study revealed the combined effect of conditionally pathogenic flora and viral agents on the endometrium. Combined inflammatory and proliferative processes lead to severe changes in the endometrium and increase the risk of recurrent bleeding, pregnancy loss and infertility.

Keywords: chronic endometritis, endometrial hyperplasia, human papillomavirus

Хронический эндометрит (ХЭ) у женщин репродуктивного возраста отличается длительным бессимптомным течением заболевания, стертой клинической картиной и особенностями микробиома влагалища и цервикального канала [1, 2]. Этиологические факторы воспалительного процесса в эндометрии представлены не только бактериальной флорой, но и вирусными агентами [3, 4]. По данным исследований встречаемость условнопатогенной флоры: *Enterobacteriaceae* 31,7 %, *Staphylococcus spp.* 16,6 %, *Ureaplasma spp.* 13,1 %, а лактобациллы 14,2 % [5, 6]. В исследовании Ю.А. Лызиковой (2020г) у 47,25 % женщин с хроническим эндометритом встречалось сочетание четырех и более видов условнопатогенных микроорганизмов. Из них наиболее часто *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* Но достаточно часто встречаются и вирусные возбудители, такие как вирус простого герпеса 1-го типа 40 %, вирус папилломы человека 20 %, вирус простого герпеса 2-го типа 20 % и аденовирусы 16 % [5, 7]. В связи с наличием такого разнообразия микробиома и индивидуальных особенностей рецепторного аппарата эндометрия возможны молекулярно-морфологические изменения,

которые приведут к развитию стертой картины хронического эндометрита, гиперпластических процессов эндометрия, бесплодию [6, 8, 9].

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диагностике и лечении ХЭ, остаются недостаточно изученные полимикробные ассоциации в сочетании с вирусной этиологией в возникновении данной патологии, а в связи с этим отсутствие комплексного подхода в лечении ХЭ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Для повышения эффективности лечения хронического эндометрита обосновать применение расширенной лабораторно-инструментальной диагностики и использование в дальнейшем комплексного лечения.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовало 122 пациентки. В ретроспективной части исследования анализировались истории болезни 30 пациенток, поступивших в гинекологическое отделение, которым было выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала под контролем

гистероскопии по поводу гиперплазии эндометрия и аномального маточного кровотечения. В проспективной части исследования участвовали 92 пациентки, которые были разделены на две подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 32 пациентки с подтвержденным гистологически хроническим эндометритом в сочетании с простой гиперплазией эндометрия, во 2-й подгруппе были пациентки с простой гиперплазией эндометрия без ХЭ, и контрольная группа, состоящая из 30 пациенток без патологии эндометрия.

Критерии включения в исследование: женщины репродуктивного возраста 18–45 лет; наличие гистологически подтвержденного диагноза простая гиперплазия эндометрия изолированная или в сочетании с хроническим эндометритом ВПЧ-ассоциированным; отсутствие сопутствующих пролиферативных заболеваний репродуктивной системы; отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии.

В ходе исследования использовались клинико-анамнестический метод для оценки факторов риска, социального статуса, наличие наследственных заболеваний, репродуктивный анамнез, соматический анамнез, лечение, проведенное в прошлом. Лабораторная диагностика включала в себя микроскопические методы исследования, метод полимеразной цепной реакции, хромато-масс-спектрометрию, бактериологический метод исследования. Кольпоскопия шейки матки выполнена для исключения сопутствующей патологии шейки матки. Ультразвуковое исследование органов малого таза в первую фазу менструального цикла до и после лечения. Эндоскопический метод исследова-

ния, включающий гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала. Морфологический метод исследования представлен как гистологическое исследование материала после гистероскопии или выполненной пайпель-биопсии, при возможности выполнение иммуногистохимического исследования для выявления клеток CD138. Статистический анализ подготовленных первичных данных проведен в Jupyter Notebook и дополнительное использование библиотек scipy, numpy и другие.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Средний возраст пациенток из проспективной группы составил (37,9 ± 5,1) года, а ретроспективной группы (36,8 ± 7,0) года. Установлено, что госпитализация в плановом порядке пациенток из ретроспективной группы 22 (73,3 %) была реже, чем у пациенток из 1-й подгруппы 25 (78,1 %). Возраст наступления менархе до 12 лет оказался чаще в ретроспективной 14 (46,6 %) и во 2-й проспективной подгруппах 16 (50,0 %), по сравнению с контрольной группой 4 (13,3 %). Женщины из 1-й подгруппы отличались более ранним половым дебютом 18 (60,0 %), чем в контрольной группе 5 (16,6 %), что может свидетельствовать о высокой вероятности инфицирования условно-патогенной флорой и вирусными инфекциями.

Акушерско-гинекологический анамнез обследованных пациенток представлен в табл. 1, 2.

Таблица 1

Акушерский анамнез обследованных пациенток

Характеристика исходов беременности	Ретроспективная группа		Контрольная группа		Проспективная группа			
					1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Имели беременности	29 <i>p</i> < 0,05	96,6	23 <i>p</i> = 0,05	76,6	28 <i>p</i> < 0,05	93,3	32 <i>p</i> < 0,05	100
Имели роды	23 <i>p</i> > 0,05	76,6	17 <i>p</i> < 0,05	56,6	20 <i>p</i> < 0,05	66,6	32 <i>p</i> < 0,05	100
Искусственное прерывание беременности	16 <i>p</i> < 0,05	53,3	4 <i>p</i> < 0,05	13,3	13 <i>p</i> < 0,05	43,3	27 <i>p</i> > 0,05	84,3
Один аборт	10 <i>p</i> > 0,05	33,3	3 <i>p</i> < 0,05	10,0	13 <i>p</i> < 0,05	43,3	25 <i>p</i> > 0,05	78,1
Аборт 2 и более раз	6	20,0	1	3,3	–	–	3	9,3
Осложнения прерывания беременности	9 <i>p</i> < 0,05	30	–	–	5 <i>p</i> < 0,05	16,6	4 <i>p</i> > 0,05	12,5
Неразвивающаяся беременность	11 <i>p</i> < 0,05	36,6	2 <i>p</i> < 0,05	6,6	9 <i>p</i> < 0,05	30,0	4 <i>p</i> > 0,05	12,5
Осложнения неразвивающейся беременности	7 <i>p</i> < 0,05	23,3	–	–	7 <i>p</i> < 0,05	23,3	1 <i>p</i> < 0,05	3,1

Основные осложнения, регистрируемые в исследовании, – кровотечения, задержка плодного яйца или его частей в полости матки. Анализ полученных дан-

ных свидетельствует о возможной связи с последующими латентно текущими воспалительными процессами в эндометрии и формируют хронический эндометрит.

Таблица 2

Гинекологический анамнез обследованных пациенток

Гинекологические заболевания в анамнезе	Ретроспективная группа		Контрольная группа		Проспективная группа			
	n	%	n	%	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
					n	%	n	%
Бесплодие	2 <i>p</i> < 0,05	6,6	–	–	5 <i>p</i> < 0,05	16,6	–	–
Полип эндометрия	10 <i>p</i> < 0,05	33,3	–	–	6 <i>p</i> < 0,05	20,0	–	–
Гиперплазия эндометрия	3023 <i>p</i> > 0,05	100,0	–	–	30 <i>p</i> > 0,05	100,0	32 <i>p</i> < 0,05	100,0
Воспалительные заболевания шейки матки и влагалища	28 <i>p</i> < 0,05	93,3	–	–	14 <i>p</i> < 0,05	46,6	29 <i>p</i> > 0,05	90,6
Хронический сальпингоофорит	3 <i>p</i> > 0,05	10,0	–	–	2 <i>p</i> < 0,05	6,6	7 <i>p</i> < 0,05	21,8
Хронический эндометрит	11 <i>p</i> < 0,05	36,6	–	–	30 <i>p</i> > 0,05	100,0	–	–
Нарушение менструального цикла	–	–	–	–	7 <i>p</i> > 0,05	23,3	–	–

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте воспалительных заболеваний репродуктивной системы в ретроспективной группе и в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й подгруппой и контрольной группой.

При этом персистенция одного типа ВПЧ встречалась в 18 (60,0 %) случаях, двух типов – в 9 (30,0 %), трех и более типов – в 3 (10,0 %). Сочетание 16 и 18 типов наиболее встречаемые – 4 (13,3 %) случая. Данные показывают, что анаэробная флора, уреоплазма и микоплазма чаще встречалась в ретроспективной группе и 1-й подгруппе. В ходе обследования женщин ретроспективной группы отмечается выявление воспалительных процессов по данным микроскопического исследования 12 (40,0 %), а в 1-й подгруппе 27 (90,0 %) (*p* = 0,023). Жидкостная онкоцитология шейки матки с воспалительными признаками встречалась в ретроспективной группе в 9 (30,0 %) случаях, а в 1-й подгруппе – в 11 (36,6 %). При этом у пациенток ретроспективной группы выявление вируса папилломы человека в 15 (50,0 %) случаях, а во 2-й подгруппе нет ни одного случая.

В результате выявленных факторов, вызвавших ХЭ в сочетании с простой гиперплазией, проводилась комплексная терапия, которая включала в себя на первом этапе проведение антибактериальной и противовоспалительной терапии, препаратом выбора был катеджель (лидокаин с хлоргексидином). На втором

этапе использовали полифункциональный ферментативный препарат лонгидаза (конъюгат гуалоронидазы) по разработанному на кафедре способу лечения ХЭ [2] и для восстановления рецепторного аппарата эндометрия, для усиления местного иммунного статуса выполнялась ультразвуковая кавитация полости матки с использованием низкочастотного ультразвука на аппарате «Фотек» в комбинации с иммуностимулирующим и противовирусным препаратом (полисахариды побегов *Solanum tuberosum* 200 мкг, разведенные в 5 мл физиологического раствора).

После проведенного комплексного лечения отмечается снижение выявления инфекционных агентов (табл. 3).

Так, у пациенток 1-й подгруппы отмечается уменьшение аэробной флоры с 9 (30,0 %) до 1 (3,3 %) (*p* = 0,007 сравнивая с показателем лечения), анаэробной флоры с 8 (26,6 %) до 1 (3,3 %) (*p* = 0,016 при сравнении с показателем до лечения). Уреаплазма снижается с 9 (30,0 %) до 2 (6,6 %) (*p* = 0,016) при сравнении с показателем до лечения). У женщин 2-й подгруппы аэробная флора и анаэробная флора снизились с 10 (31,2 %) до 1 (3,1 %) (*p* = 0,004) при сравнении с показателями до лечения. Контроль нагрузки вируса папилломы человека выполнялся через 3 месяца после завершения терапии. И отмечается снижение вирусной нагрузки по всем типам после проведенной терапии *p* = 0,004.

Эффективность проведенной комплексной терапии в ретроспективных группах

Представители флоры цервикального канала	Перспективная группа			
	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Грибковая флора	6,6 <i>p</i> < 0,05	0	12,5 <i>p</i> > 0,05	0
Аэробная флора	30 <i>p</i> < 0,05	3,3	31,2 <i>p</i> < 0,05	3,1
Анаэробная флора	26,6 <i>p</i> < 0,05	3,3	<i>p</i> < 0,05	3,1
Уреаплазма	30 <i>p</i> < 0,05	6,6	21,8 <i>p</i> > 0,05	6,2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают участие условно-патогенной флоры и вирусных инфекций в этиопатогенезе воспалительных и пролиферативных процессов эндометрия. Только своевременное выявление факторов риска, обследование пациенток на вирусные инфекции и сопутствующую условно-патогенную флору, а затем использование комплексного метода лечения поможет предотвратить рецидивирование воспалительного процесса. Комплексное лечение позволяет снизить количество эпизодов рецидивирования воспалительного процесса и, как следствие, уменьшить риски по аномальным маточным кровотечениям, прерыванию беременности, развитию замершей беременности и бесплодию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Современный подход к лечению гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом в перименопаузе. *Гинекология*. 2016;7:15–18.
2. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И. Способ лечения хронического эндометрита. Патент № RU-2607590-C2, МПК А61К 31/167 (2006.01) А61К 31/155 (2006.01) А61К 38/47 (2006.01) А61Р 15/00 (2006.01), №2015122833, 15.06.2015; 10.01.2017 Бюл. № 1.
3. Гончарова Е.А., Волкова Л.В., Пашов А.И., Рачковская В.В. Хронический эндометрит: актуальные проблемы диагностики. *Сибирское медицинское обозрение*. 2022;5:5–11.
4. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Железова М.Е. Хронический эндометрит – смена привычных представлений. *Практическая медицина*. 2018;16(6):99–105.
5. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Шишиморова С.Г. Анализ структуры носительства вируса папилломы человека у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;1(73):116–119. doi: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-116-119.
6. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Муллина И.А., Айвазова З.С. Прогнозирование рецидивов гиперплазии

эндометрия без атипии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(Спецвыпуск):122–125.

7. Донников А.Е., Маркелов М.И., Пестрикова Т.Ю. и др. Анализ распространенности и вирусной нагрузки различных типов вируса папилломы человека в регионах Российской Федерации. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:39–47.
8. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Муллина И.А. Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022; 10(3):62–67.
9. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Орехов Р.Е., Муллина И.А. Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2021;23(5):454–458.

REFERENCES

1. Tkachenko L.V., Sviridova N.I. Current approaches to treating endometrial hyperplasia in perimenopausal patients with chronic endometritis. *Ginekologiya = Gynecology*. 2016; 7:15–18. (In Russ.).
2. Tkachenko L.V., Sviridova N.I. Method of treating chronic endometritis. Patent No. RU-2607590-C2, IPC A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01) A61K 38/47 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01), No. 2015122833, 15.06.2015; 10.01.2017 Bul. № 1. (In Russ.).
3. Goncharova E.A., Volkova L.V., Pashov A.I., Rachkovskaya V.V. Chronic endometritis: current problems of diagnosis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2022;5:5–11. (In Russ.).
4. Maltseva L.I., Sharipova R.I., Zhelezova M.E. Chronic endometritis – changing conventional thinking. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018;16(6):99–105. (In Russ.).
5. Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Shishimorova S.G. Analysis of the carrier structure of the human papilloma virus in patients with cervical intraepithelial neoplasia of a light degree. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;1(73):116–119. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-116-119.

6. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A., Aivazova Z.S. Prediction of relapses of endometrial hyperplasia without atypia. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2023;11(Suppl.):122–125. (In Russ.).

7. Donnikov A.E., Markelov M.I., Pestrikova T.Yu. et al. Analysis of the prevalence and viral load of different human papillomavirus types in the regions of the Russian federation. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;4(166):39–47. (In Russ.).

8. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A. Endometrial hyperplasia: a modern view of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2022;10(3):62–67. (In Russ.).

9. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Orekhov R.E., Mullina I.A. Prevention of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. *Ginekologiya = Gynecology*. 2021;23(5):454–458. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Л.В. Ткаченко – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ tkachenko.fuv@mail.ru

Н.И. Свиридова – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; n.i.sviridova@yandex.ru

И.А. Делеске – соискатель кафедры акушерства и гинекологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; deleske25@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.04.2024; одобрена после рецензирования 19.07.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

L.V. Tkachenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ tkachenko.fuv@mail.ru

N.I. Sviridova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University University, Volgograd, Russia; n.i.sviridova@yandex.ru

I.A. Deleske – applicant for the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; deleske25@mail.ru

The article was submitted 13.04.2024; approved after reviewing 19.07.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Мониторинг частоты и факторов риска рождения детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба в Волгоградском регионе

И.В. Фоменко , А.Л. Касаткина, А.А. Мулина, В.С. Ким, И.В. Долгова, И.Е. Тимаков

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Представлены результаты изучения частоты, распространенности, структуры, вероятных факторов риска врожденных расщелин верхней губы и нёба (ВРГН) в Волгоградском регионе за 2010–2021 гг. Не отмечено динамики увеличения или снижения частоты рождаемости детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба. За последнее десятилетие показатель рождаемости детей с ВРГН варьировал от $(1,25 \pm 0,35)$ до $(1,72 \pm 0,41)$ на 1000 живорожденных детей. Подтверждены факторы риска для формирования ВРГН в виде перенесенного матерью инфекционного заболевания и приема лекарственных средств в первом триместре беременности.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и нёба, дети, эпидемиология

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Monitoring the frequency and risk factors of birth of children with congenital cleft lip and palate in the Volgograd region

I.V. Fomenko , A.L. Kasatkina, A.A. Mulina, V.S. Kim, I.V. Dolgova, I.E. Timakov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The results of a study of the frequency, prevalence, structure, and probable risk factors of congenital cleft lip and palate (CCLP) in the Volgograd region for 2010–2021 are presented. There were no dynamics of increase or decrease in the birth rate of children with congenital cleft lip and palate. Over the past decade, the birth rate of children with CCHD varied from (1.25 ± 0.35) to (1.72 ± 0.41) per 1000 live births. Risk factors for the formation of CCLP in the form of an infectious disease suffered by the mother in the first trimester of pregnancy and taking drugs have been confirmed.

Keywords: congenital cleft lip and palate, children, epidemiology

Среди врожденных пороков развития лица наиболее часто встречается врожденная расщелина губы и/или нёба (ВРГН). Распространенность ВРГН варьирует от 1,5 до 27 %, занимая 3–5-е место среди всех пороков развития челюстно-лицевой области [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждые 2,5 минуты рождается ребенок с ВРГН. Частота рождения детей составляет 0,6–5,2 случаев на 1000 новорожденных [2]. С каждым годом население Земли увеличивается, и соответственно растет количество детей с пороками развития. В России ежегодно рождается около 2000 тысяч детей с ВРГН. Этиология ВРГН полностью не изучена, порок развития считается мультифакторным. В связи с изменением условий жизни, структуры заболеваемости людей, анализ вероятных факторов риска рождения детей с пороками развития лица, остается актуальным [3]. Имеются противоречивые данные о тенденции к сохранению, снижению или увеличению частоты рождения детей с ВРГН в различных регионах России и мира. Мониторинг частоты

и факторов риска рождения детей с врожденным пороком лица будет способствовать дальнейшему обоснованию и разработке методов профилактики рождения детей с ВРГН, прогнозированию структуры и объема комплексной реабилитации ребенка с аномалией челюстно-лицевой области с участием врачей различных специальностей [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать результаты мониторинга врожденных расщелин лица в Волгограде и области за период с 2010 по 2021 гг. Оценить распространенность, структуру, динамику и вероятные факторы риска рождения детей с данным пороком развития.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностику, клиническое описание врожденной расщелины верхней губы и нёба (ВРГН) осуществляли при диспансерном наблюдении детей по документам «Волгоградского областного центра

диспансеризации детей с врожденной патологией челюстно-лицевой области». Частоту рождения определяли в абсолютных числах; из отношения численности носителей к общему числу родившихся за год; в интенсивных показателях – на 1000 новорожденных. С целью выявления доли влияния различных медико-биологических факторов развития данной патологии у детей было проанализировано 444 анкеты родителей детей с ВРГН, находившихся на учете в центре за период с 2010–2021 гг.

Группу сравнения составили родители детей без ВРГН (160 анкет).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Согласно статистическим данным за 2010–2021 гг., в Волгоградской области родилось 314 762 ребенка. Из них 444 (0,14 ± 0,006) % от всех живорожденных, детей родились с врожденной расщелиной верхней губы и нёба (см. табл.).

Частота рождения детей с ВРГН

Год	Всего детей, родившихся живыми	Количество детей с ВРГН	Отношение количества рождений детей с ВРГН к общему числу родившихся	Частота рождений детей с ВРГН на 1 000 живорожденных
2010	29 427	47	1 : 626	1,59 ± 0,39
2011	29 007	45	1 : 645	1,55 ± 0,39
2012	30 365	38	1 : 799	1,25 ± 0,35
2013	29 559	48	1 : 615	1,62 ± 0,39
2014	29 681	51	1 : 582	1,72 ± 0,41
2015	29 335	37	1 : 793	1,26 ± 0,35
2016	28 436	36	1 : 790	1,26 ± 0,35
2017	25 200	32	1 : 787	1,27 ± 0,35
2018	23 600	30	1 : 787	1,27 ± 0,35
2019	21 000	25	1 : 840	1,19 ± 0,34
2020	19 652	29	1 : 678	1,47 ± 0,38
2021	19 500	26	1 : 750	1,33 ± 0,36
Итого	314 762	444	1 : 767	1,4 ± 0,37

Анализ динамики частоты рождения с данной патологией свидетельствует, что случаи рождения таких детей отмечаются ежегодно, но число их различно, показатель частоты рождения детей с ВРГН на 1000 новорожденных за исследуемые годы по Волгограду и области варьировал от (1,25 ± 0,35) в 2012 г. до (1,72 ± 0,41) в 2014 году ($p > 0,05$). Средний показатель составил (1,4 ± 0,37) на 1000 живорожденных детей (рис. 1).

Частота рождения детей с ВРГН в Волгограде и области за 2010–2021 гг., по данным нашего исследования, составляет 1 : 767 детей.

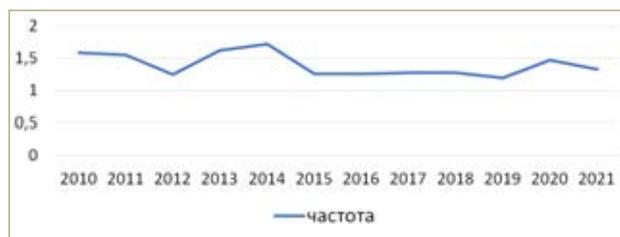


Рис. 1. Динамика частоты ВРГН в Волгограде и области за 2010–2021 гг.

В общем контингенте детей с ВРНГ, соотношение по полу было следующим: 233 (52,47 ± 2,36) % мальчика, 211 (47,52 ± 2,36) % девочек ($p > 0,05$). Среди общего числа живорожденных обоего пола один мальчик с ВРГН приходится на 1350 детей, одна девочка с данной патологией на 1 491 ребенка. Структура распределения расщелин лица у мальчиков и девочек представлена на рис. 2.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что наибольший удельный вес среди пороков развития лица имеют расщелины губы и/или нёба и составляют от 30 до 88 % [5].

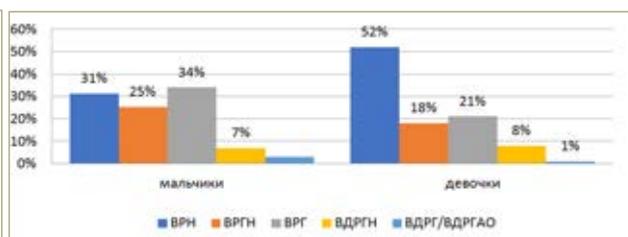


Рис. 2. Распределение детей с ВРГН по полу и нозологическим формам

По данным нашего исследования, дети с расщелиной нёба составили (41,21 ± 2,33) % (183 ребенка), из них 73 (39,89 ± 3,61) % мальчика; 110 (60,1 ± 3,61) % девочек ($p = 0,0001$). Синдром Пьера-Робена в сочетании с расщелиной нёба встретился у 26 детей (14,2 ± 2,58) %; из них 8 (30,8 ± 9,05) % мальчиков и 18 (69,2 ± 9,05) % девочек.

Вторую по численности группу составили пациенты с врожденной изолированной расщелиной верхней губы или губы и альвеолярного отростка – 122 ребенка, что составило (27,5 ± 2,1) % от общего числа детей с расщелиной.

Третью группу составили дети с врожденной расщелиной верхней губы и нёба – 97 человек (21,8 ± 1,86) %; из них мальчиков было 59 (60,8 ± 4,92) %, девочек – 38 (39,2 ± 4,92) %.

Левосторонние расщелины верхней губы и нёба преобладали над правосторонними: левосторонние (61,85 ± 0,5) % (60 человек), правосторонние (38,14 ± 0,61) % (37 человек) ($p = 0,001$). Двусторонние поражения встретились у (9,45 ± 0,89) % детей (42 ребенка) (рис. 3).

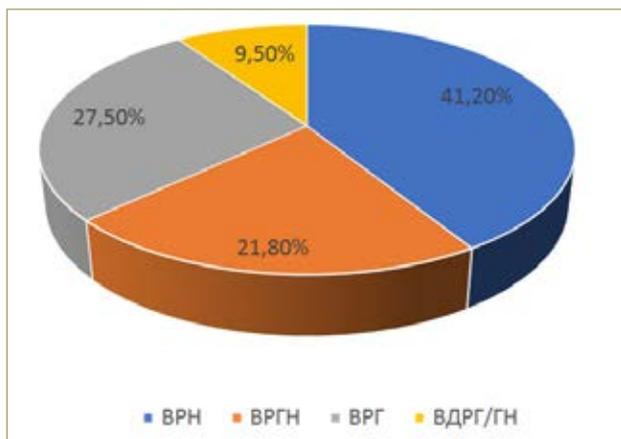


Рис. 3. Структура расщелин верхней губы и нёба

Данные литературы свидетельствуют об изменениях социально-экономического уровня, структуры заболеваемости людей. Различные причины, нарушающие иммунные и эндокринные механизмы толерантности матери, могут привести в том числе, и формированию порока развития у ребенка. Однако во многих случаях вероятная причина формирования порока развития у ребенка остается неизвестной. Большинство исследователей считают порок мультифакторным, в возникновении которого имеют значение эндогенные, экзогенные, а также генетически обусловленные причины [6].

Возможным фактором риска рассматривались перенесенные инфекционные заболевания; их перенесли 257 матерей (57,9 ± 2,34) % ($p < 0,001$) основ-

ной группы. Чаще других отмечались: грипп, ангина – (85,9 ± 2,17) % (221 случай); 20 матерей (7,78 ± 1,48) % отметили перенесенный острый бронхит; 9 матерей (3,5 ± 0,99) % – острый отит; 7 (2,7 ± 1,01) % матерей перенесли герпетическую инфекцию. В группе сравнения перенесенные инфекционные заболевания отметили 32 матери (20 ± 3,16) %. Прием лекарственных средств во время беременности (противовирусные, антибактериальные) отметили 84 (18,9 ± 1,85) женщины, родившие ребенка с ВРГН. Данный показатель превышает ($p < 0,05$) аналогичный показатель в группе сравнения – 16 (10 ± 2,37). Таким образом, можно согласиться с мнениями других авторов и отнести перенесенные инфекционные заболевания и прием лекарственных средств в первом триместре беременности к предполагаемым факторам риска рождения ребенка с ВРГН.

Анализируя неблагоприятные факторы, установили: патологическое течение данной беременности отмечают 167 (37,6 ± 2,29) % исследуемых женщин. На ранние маточные кровотечения указали 35 (7,88 ± 1,27) % матерей. Выраженный токсикоз отметили 30 женщин (6,75 ± 1,19) %, угроза выкидыша была у 34 (7,65 ± 1,26) % матерей, анемия – у 29 матерей (6,5 ± 0,91) %. Перенесенные стресс-реакции в первом триместре отмечают 39 матерей (8,78 ± 1,34) %.

Среди возможных факторов, обуславливающих формирование врожденных пороков развития лица, важное место занимают наследственные факторы. Врожденные пороки челюстно-лицевой области встречались у родственников 22 детей, что составило (4,95 ± 1,02) %. Среди мальчиков у 14 (3,1 ± 0,82) %; по линии отца у 8 (1,8 ± 0,63) %, по линии матери у 6 (1,3 ± 0,53) %. Среди девочек у 7 (1,6 ± 0,59) %; по линии отца 4 (0,9 ± 0,44) %, по линии матери у 3 (0,7 ± 0,39) %. Врожденные пороки развития других органов и систем встречались у родственников 23 (5,18 ± 1,05) % детей. Чаще всего встречались: полидактилия, врожденные пороки сердца, множественные пороки развития, другие пороки.

Вредные привычки, такие как курение и прием алкогольных напитков, отметили 45 (10,13 ± 1,43) % и 24 матери (5,4 ± 1,07) % соответственно.

Наличие потенциальных факторов риска в профессиональной деятельности (контакт с химическими веществами, радиоактивное, электромагнитное излучение, вибрация, гипертермия) в течение первого триместра беременности отметили 35 (7,88 ± 1,27) % женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатель частоты ВРГН в Волгограде и области за 2010–2021 гг. составляет в среднем 1 : 767 или 1,4 на 1000 живорожденных. Мы не обнаружили тенденции к уменьшению или увеличению числа рождений с данным пороком. Наиболее часто встречалась

изолированная расщелина нёба ($41,21 \pm 2,33$), во втором месте – изолированная расщелина верхней губы или губы и альвеолярного отростка ($27,5 \pm 2,1$), на третьем – сочетанная расщелина верхней губы и нёба ($21,8 \pm 1,86$). Подтверждены факторы риска для формирования щелинного дефекта лица в виде перенесенного матерью инфекционного заболевания и приема лекарственных средств в первом триместре беременности.

Результаты проведенного исследования позволят прогнозировать ожидаемые уровни рождения детей с данной патологией, планировать и разрабатывать адекватные профилактические мероприятия по их снижению с учетом эпидемиологических исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинические рекомендации при одно- и двухсторонних расщелинах губы, твердого и мягкого нёба, альвеолярного отростка. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2019. С. 4–5.

2. Рогожина Ю.С., Блохина С.И., Бимбас Е.С. Особенности хирургического лечения асимметричных расщелин верхней губы и нёба. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2021;21(1):23–31. doi: 10.33925/1683-3031-2021-21-1-23-31.

3. Касимовская Н.А., Шатова Е.А. Врожденная расщелина губы и нёба у детей: распространенность в России и в мире, группы факторов риска. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(2):142–145. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2107.

4. Чуйкин С.В., Джумартов Н.Н., Чуйкин О.С. и др. Клинико-анатомические формы врожденной расщелины губы и нёба в регионе с экотоксикантами. *Проблемы стоматологии*. 2019;15(3):127–132. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-3-127-132.

5. Топольницкий О.З., Давыдов Б.Н., Бессонов С.Н. и др. Челюстно-лицевая хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 692 с. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448533>.

6. Martinelli M., Palmieri A., Carinci F., Scapoli L. Nonsyndromic cleft palate: a review of human and environmental genetic risk factors. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:592271. doi: 10.3389/fcell.2020.592271.

REFERENCES

1. Clinical recommendations for unilateral and bilateral clefts of the lip, hard and soft palate, alveolar process. Ministry of Health of the Russian Federation. 2019:4–5. (In Russ.).

2. Rogozhina Yu.S., Blokhina S.I., Bimbass E.S. Features of surgical treatment of asymmetric clefts of the upper lip and palate. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika = Pediatric Dentistry and Prevention*. 2021;21(1):23–31. (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3031-2021-21-1-23-31.

3. Kasimovskaya N. A., Shatova E. A. Congenital cleft lip and palate in children: prevalence in Russia and in the world, groups of risk factors. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Issues of modern pediatrics*. 2020;19(2):142–145. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v19i2.2107.

4. Chuikin S.V., Dzhumartov N.N., Chuikin O.S. et al. Clinical and anatomical forms of congenital cleft lip and palate in the region with ecotoxicants. *Problemy stomatologii = Problems in Dentistry*. 2019;15(3):127–132. (In Russ.). doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-3-127-132/

5. Topolnitsky O.Z., Davydov B.N., Bessonov S.N. et al. Maxillofacial surgery. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019. 692 p. (In Russ.). URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448533>.

6. Martinelli M., Palmieri A., Carinci F., Scapoli L. Nonsyndromic cleft palate: a review of human and environmental genetic risk factors. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:592271. doi: 10.3389/fcell.2020.592271

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

Информация об авторах

Ирина Валерьевна Фоменко – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ fomenira@mail.ru

Анжелла Львовна Касаткина – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; 34kasatkina@gmail.com

Анастасия Анатольевна Мулина – аспирант кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; miissis.mulina2012@yandex.ru

Владислав Сергеевич Ким – аспирант кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vladislav.kim.s@yandex.ru

Инна Васильевна Долгова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; id-vortex@rambler.ru

Илья Евгеньевич Тимаков – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; timakov.ilia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2024; одобрена после рецензирования 10.07.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Irina V. Fomenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ fomenira@mail.ru

Anzhella L. Kasatkina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; 34kasatkina@gmail.com

Anastasia A. Mulina – Postgraduate student of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; miissis.mulina2012@yandex.ru

Vladislav S. Kim – Postgraduate student of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vladislav.kim.s@yandex.ru

Inna V. Dolgova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, id-vortex@rambler.ru

Иля Е. Тимakov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; timakov.ilia@mail.ru

The article was submitted 10.05.2024; approved after reviewing 10.07.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Современные тенденции в профилактике молярно-резцовой гипоминерализации

Анастасия Анатольевна Сорокина ✉, Ольга Анатольевна Гаврилова,
Вероника Владимировна Корнилова

Тверской государственной медицинской академии, Тверь, Россия

Аннотация. Молярно-резцовая гипоминерализация (МРГ), или системная гипоплазия эмали, как ее можно встретить в рубрикаторе МКБ-10 пересмотра, применяемом в Российской Федерации, все чаще выявляется на стоматологическом приеме. Ежедневно клиницисты сталкиваются с проблемой грамотного ведения таких пациентов, выбором эффективных методов профилактики и терапии. В обзоре представлены современные точки зрения на этиологию заболевания, обоснования применения лечебно-профилактических мероприятий, касаемо данной нозологии, способствующих повышению качества оказания стоматологической помощи. Особое внимание уделяется препаратам, выпускаемым отечественными производителями.

Ключевые слова: молярно-резцовая гипоминерализация, МИН, CPP-ACP, соединения фосфата кальция, гиперчувствительность зубов

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-138-141>

Current trends in the prevention of molar-incisal hypomineralisation

Anastasia A. Sorokina ✉, Olga A. GavriloVA, Veronika V. Kornilova

Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. Molar-incisal hypomineralization (MIH), or systemic enamel hypoplasia, as it can be found in the ICD-10 revision rubricator used in the Russian Federation, is increasingly being detected at a dental appointment. Every day, clinicians are faced with the problem of competent management of such patients, choosing effective methods of prevention and therapy. The review presents modern points of view on the etiology of the disease, the rationale for the use of treatment and preventive measures regarding this nosology, which contribute to improving the quality of dental care. Particular attention is paid to drugs produced by domestic manufacturers.

Keywords: molar incisor hypomineralization, MIH, CPP-ACP, calcium phosphate compounds, hypersensitivity of teeth

Термин «Молярно-резцовая гипоминерализация» (МРГ) Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) описывает качественные изменения в эмали – следствие сниженной минерализации неорганическими компонентами, приводящие к визуальным изменениям цвета и разрушению твердых структур тканей зуба [1]. У специалистов, диагностирующих на клиническом приеме данную нозологию, часто возникает ряд закономерных вопросов по выбору профилактических мероприятий, правильной тактики лечения, динамического наблюдения пациента [2]. Проблема достижения высокого уровня адгезии с твердыми тканями зуба по причине преобладания органического компонента над неорганическим в составе эмали и ее дезорганизованной структуры снижает долговечность результата проведенного лечения и вероятность благоприятного исхода [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить, какие лечебно-профилактические средства в условиях стоматологического кабинета и для домашнего применения пациентами позволяют добиться снижения гиперчувствительности и повышения устойчивости к кариесу зубов с молярно-резцовой гипоминерализацией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен электронный поиск научных публикаций в информационно-аналитических системах eLibrary, Google Scholar, PubMed и Cochrane за двадцать лет с использованием ключевых слов на русском и английском языках соответственно: «некариозные поражения твердых тканей», «молярно-резцовая гипоминерализация», «гипоплазия эмали», «реминерализующая терапия», «профилактика молярно-резцовой

гипоминарализации», Molar Incisor Hypomineralisation, MИH, Hypersensitivity, CPP-ACP.

Объем проведенной работы позволил выявить наиболее эффективные современные препараты в профилактике МРГ и рекомендовать их для широкого применения в практической стоматологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Доказано, что факторы экзогенного и эндогенного характера оказывают значительное отрицательное влияние на процесс гистогенеза твердых тканей зуба, в особенности, эмали в эмбриональный и постэмбриональный периоды развития человека [4, 5]. Garot E., Rouas P., Somani C. и соавт. (2022) установили, что пери- и постнатальные причинные факторы способны приводить к развитию МИH в большей степени, чем пренатальные [6]. В недавнем исследовании Hubbard M.J. et al. (2021) выявлено присутствие сывороточного альбумина в матриксе эмали, который способен ингибировать процесс минерализации («минеральное отравление») на этапе ее созревания, и, в свою очередь, может являться причиной возникновения данной патологии [7].

Обследование детей на наличие МИH следует проводить в возрасте старше восьми лет, когда по средним статистическим показателям уже прорезываются первые постоянные моляры и резцы. Кроме того, первые большие коренные зубы могут находиться в этот период в начальной стадии болезни, что крайне важно для дальнейшего прогноза [8].

Российскими исследователями клиницистами на основе индекса нуждаемости лечения молярно-резцовой гипоминарализации (MИH treatment need index), предложенного R. Steffen, N. Kramer, K. Bekes в 2017 году, был разработан индекс нуждаемости лечения системной гипоплазии эмали (ИНЛСГЭ), позволяющий практикующему врачу-стоматологу подобрать персонализированные варианты терапии и профилактики, исходя из степени тяжести течения процесса и наличия гиперчувствительности зубов [9].

Изменения структуры эмали наблюдаются вследствие нарушения нормального жизненного цикла амелобластов, их секреторной функции, пространственной конфигурации, образования кристаллов гидроксиапатита. Гипоминарализованная эмаль содержит меньше минералов и имеет дезорганизованную структуру с расширенными иррегулярными призматическими пространствами. Содержание соединений кальция снижено, в то время как соединения углерода и белок присутствуют в значительных количествах по сравнению со здоровой зубной эмалью [10, 11].

Высокое содержание органических веществ в эмали зубов вызывает определенные трудности при проведении лечения с использованием адгезивного

протокола по причине формирования более пористой поверхности с пониженной твердостью в отличие от здоровых зубов. Эффективная адгезия часто затруднена из-за препятствий, создаваемых органическими соединениями в эмали [12]. Восприимчивость к кариесу таких зубов обусловлена гипоминарализованным составом, по строению имеется меньшее количество нечетких призматических граней кристаллов, выражено межпризматическое пространство, эмаль хрупкая и пористая [13]. Для достижения высокой степени адгезии пломбировочного композиционного материала с твердыми тканями зуба, имеющими дефект в структуре, необходимо сначала максимально его восстановить [14].

В современных исследованиях активно обсуждается использование биомиметических/бионических ингредиентов, таких как гидроксиапатит и казеин фосфопептид-аморфный кальций фосфат (CPP-ACP), для процесса реминерализации эмали зубов [10]. Varoni C., Marchionni S. обнаружили, что частицы гидроксиапатита способны формировать минерал-минеральные связи с поверхностью эмали. Это представляет интерес для улучшения физического состояния зубов до начала лечения [15]. Следует уточнить, что применение соединений фосфата кальция в стоматологии – весьма востребованная и активно исследуемая научным сообществом тема [16, 17].

Ускорение процесса формирования биогенных апатитов происходит при воздействии фторид-ионов в минерализующих средах, так как это способствует увеличению скорости осаждения осадков. Новаторским является включение фторида в CPP-ACP для значительного повышения эффективности и скорости лечения гипоминарализации твердых тканей зубов. Дефектные эмалевые призмы становятся более зрелыми, правильно геометрически ориентированными и минерализованными при использовании CPP-ACPF [18, 19].

С.И. Гажва, Н.Н. Шурова, О.В. Шкаредная и др. (2018) показали, что в протоколе лечения гиперчувствительности зубов без убыли твердых тканей, следует сочетанно использовать препараты профессионального применения в кабинете у врача-стоматолога, такие как Gluma Desensitizer и Shield Force Plus, а на дом пациентам назначать зубные пасты, в состав которых включены соединения наногидроксиапатита, гидроксиапатит кальция, кремния диоксид и кальция глицерофосфат [20].

Данные, полученные А.К. Иорданишвили в 2019 г., однозначно подтверждают, что отечественная зубная паста, выпускаемая в Санкт-Петербурге, содержащая активные компоненты – кремний диоксид, гидроксиапатит кальция и глицерофосфат кальция, демонстрирует высокую клиническую эффективность и снижает чувствительность зубов. Однако наилучшие результаты могут быть достигнуты путем применения

помимо такой зубной пасты ополаскивателя для полости рта в сочетании с приемом витаминно-минерального комплекса [21].

Исследование, проведенное О.Г. Аврамовой и др. (2023), выявило повышение кариесрезистентности эмали при использовании пациентами дополнительно геля на основе глицерофосфата кальция [22].

Доказана эффективность применения средств, содержащих фосфат кальция при заболевании МИН. На поверхности эмали создается среда, перенасыщенная ионами кальция и фосфат-ионами, что стимулирует рост кристаллов гидроксиапатита [23]. В зубах с МИН снижено их содержание и структурная плотность по сравнению со здоровыми зубами, поэтому целесообразно использовать реминерализующие составы в средствах гигиены для ухода за зубами с фосфатами кальция. Кроме того, установлено, что фосфаты кальция способны снижать болевые ощущения при гиперестезии, связанной с МИН [24].

В отличие от фторидов, которые в избыточном количестве могут вызывать флюороз зубов и другие побочные эффекты, фосфат кальция характеризуется отличной биосовместимостью и безопасностью при проглатывании, что особенно важно в детском возрасте, когда маленькому ребенку трудно управлять данным процессом [25]. Ограничение по применению СРР-АСР существуют лишь у пациентов с аллергией на молочный белок (казеин), входящий в состав данного соединения. Препарат можно применять в виде зубного мусса как дополнение к зубным пастам, что только улучшает прогноз течения молярно-резцовой гипоминерализации [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее востребованным лечебно-профилактическим методом является реминерализующая терапия в зубах с начальными проявлениями молярно-резцовой гипоминерализации для максимально благоприятного прогноза. Препараты, содержащие в своем составе СРР-АСР, биосовместимы и безопасны при проглатывании, что особенно важно в детском возрасте.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Juárez-López M.L.A., Salazar-Treto L.V., Hernández-Monjaraz B., Molina-Frechero N. Etiological Factors of Molar Incisor Hypomineralization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dentistry journal*. 2023;11(5):111. doi: 10.3390/dj11050111.
- Inchingolo A.M., Inchingolo A.D., Viapiano F. et al. Treatment Approaches to Molar Incisor Hypomineralization: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(22): 7194. doi: 10.3390/jcm12227194.
- Afzal S.H., Skaare A.B., Wigen T.I., Brusevold I.J. Molar-Incisor Hypomineralisation: Severity, caries and hyper-

sensitivity. *Journal of dentistry*. 2024;142:104881. doi: 10.1016/j.jdent.2024.104881.

4. Elzein R., Chouery E., Abdel-Sater F., Bacho R., Ayoub F. Molar-incisor hypomineralisation in Lebanon: Association with prenatal, natal and postnatal factors. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2020;22(2):283–290. doi: 10.1007/s40368-020-00555-5.

5. Kuklik H.H., Cruz I.T., Celli A., Fraiz F.C., Assunção I.R. Molar incisor hypomineralization and celiac disease. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2020;57(2):167–171. doi: 10.1590/s0004-2803.202000000-31.

6. Garot E., Rouas P., Somani C. et al. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2022;23:23–38. doi: 10.1007/s40368-021-00646-x.

7. Hubbard M.J., Mangum J.E., Perez V.A., Williams R. A breakthrough in understanding the pathogenesis of molar hypomineralisation: The mineralisation-poisoning model. *Frontiers in physiology*. 2021;12:802833. doi: 10.3389/fphys.2021.802833.

8. Vieira A.R., Kup E. On the Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Research Journal*. 2016;50(2):166–169. doi: 10.1159/000445128.

9. Ожгихина Н.В., Закиров Т.В., Кисельникова Л.П. Нуждаемость в лечении гипоплазии эмали первых постоянных моляров у детей. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2019;19(4):26–30. doi: 10.33925/1683-3031-2019-19-4-26-30.

10. Almulhim B. Molar and Incisor Hypomineralization. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2021;59(235):295–302. doi:10.31729/jnma.6343.

11. Hernandez M., Boj J., Espasa E. Do We Really Know the Prevalence of MIH? *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2016;40(4):259–263. doi: 10.17796/1053-4628-40.4.259.

12. Saitoh M., Shintani S. Molar incisor Hypomineralization: A review and prevalence in Japan. *The Japanese dental science review*. 2021;57:71–77. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.05.001.

13. Cardoso-Martins I., Pessanha S., Coelho A., Arantes-Oliveira S., Marques P.F. Evaluation of the Efficacy of CPP-ACP Remineralizing Mousse in Molar-Incisor Hypomineralized Teeth Using Polarized Raman and Scanning Electron Microscopy-An In Vitro Study. *Biomedicines*. 2022;10(12):3086. doi: 10.3390/biomedicines10123086.

14. Amend S., Stork S., Lucker S. et al. Influence of different pre-treatments on the resin infiltration depth into enamel of teeth affected by molar-incisor hypomineralization (MIH). *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials*. doi: 10.1016/j.dental.2024.05.010.

15. Baroni C, Marchionni S. MIH supplementation strategies: prospective clinical and laboratory trial. *Journal of dental research*. 2011;90(3):371–376. doi: 10.1177/0022034510388036

16. Kaur S., Bhola M., Bajaj N., Brar G.S. Comparative Evaluation of the Remineralizing Potential of Silver Diamine

Fluoride, Casein Phosphopeptide-amorphous Calcium Phosphate, and Fluoride Varnish on the Enamel Surface of Primary and Permanent Teeth: An In Vitro Study. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2023;16(Suppl 1):S91–S96. doi:10.5005/jp-journals-10005-2622

17. Rahmath Meeral P., Doraikannan S., Indiran M.A. Efficiency of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate versus topical fluorides on remineralizing early enamel carious lesions – A systematic review and meta analysis. *The Saudi dental journal*. 2024;36(4):521–527. doi: 10.1016/j.sdentj.2024.01.014.

18. Amaechi B.T. et al. Remineralization of molar incisor hypomineralization (MIH) with a hydroxyapatite toothpaste: An in-situ study. *BDJ Open*. 2022;8(1):33. doi: 10.1038/s41405-022-00126-4

19. Meyer F., Amaechi B.T., Fabritius H.O., Enax J. Overview of calcium phosphates used in biomimetic oral care. *The Open Dentistry Journal*. 2018;12(1):406–423. doi: 10.2174/1874210601812010406

20. Gazhva S.I., Shurova N.N., Shkarednaia O.V. et al. Experimental and clinical rationale for the use of modern methods of teeth hyperesthesia treatment. *Stomatology*. 2018;97(5):11–18. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat20189705111.

21. Иорданишвили А.К. Профилактика гиперестезии зубов с использованием отечественных средств для ухода за полостью рта. *Медицинский алфавит*. 2019;3(23):8–13. doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-23(398)-8-13.

22. Avraamova O.G., Kalashnikova N.P., Goryacheva V.V. et al. The evaluation of the efficiency of therapeutic and

preventive measures in children aged 10–12 years with different degrees of caries intensity and the level of enamel resistance. *Stomatology* 2023;102(1):82–85. (In Russ.) doi: 10.17116/stomat202310201182. eLIBRARY ID: 50320820 EDN: IEIYWY

23. Lygidakis N.A., Garot E., Somani C., Taylor G.D., Rouas P., Wong F.S.L. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): An updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2021;23:3–21. doi: 10.1007/s40368-021-00668-5.

24. Limeback H., Enax J., Meyer F. Clinical evidence of biomimetic hydroxyapatite in oral care products for reducing dentin hypersensitivity: An updated systematic review and meta-analysis. *Biomimetics*. 2023;8:23. doi: 10.3390/biomimetics8010023.

25. Kumar A., Goyal A., Gauba K., Kapur A., Singh S.K., Mehta S.K. An evaluation of remineralised MIH using CPP-ACP and fluoride varnish: An in-situ and in-vitro study. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2022;23:79–87. doi: 10.1007/s40368-021-00630-5.

26. Olgen I.C., Sonmez H., Bezgin T. Effects of different remineralization agents on MIH defects: A randomized clinical study. *Clinical oral investigations*. 2022;26:3227–3238. doi: 10.1007/s00784-021-04305-9.

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

Информация об авторах

А.А. Сорокина – доктор медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии и ортодонтии имени Р.Д. Новоселова, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия; ✉ sorokinastassia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0411-9837>

О.А. Гаврилова – доктор медицинских наук, доцент, декан стоматологического факультета, заведующий кафедрой детской стоматологии и ортодонтии имени Р.Д. Новоселова, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия; olga.gavrilova2512@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9227-9173>

В.В. Корнилова – ординатор кафедры детской стоматологии и ортодонтии имени Р.Д. Новоселова, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия; vero.c2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0967-1612>

Статья поступила в редакцию 05.03.2024; одобрена после рецензирования 24.06.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

A.A. Sorokina – MD, associate Professor of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics named after R.D. Novoselova of Tver State Medical University, Tver, Russia; ✉ sorokinastassia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0411-9837>

O.A. Gavrilova – MD, Head of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics named after R.D. Novoselova of Tver State Medical University, Tver, Russia; olga.gavrilova2512@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9227-9173>

V.V. Kornilova – post-graduate student of Pediatric Dentistry and Orthodontics named after R.D. Novoselova of Tver State Medical University, Tver, Russia; vero.c2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0967-1612>

The article was submitted 05.03.2024; approved after reviewing 24.06.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Критерии для выделения группы риска по железодефицитной анемии из числа здоровых женщин репродуктивного возраста

М.Ю. Лещева¹, Л.Н. Коричкина², И.Н. Коротких¹, О.Б. Поселюгина² 

¹ Воронежский государственный университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

² Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты обследования здоровых женщин репродуктивного возраста с определением критериев для выделения группы риска по анемии из их числа. Критериями послужили показатели периферической крови: снижение концентрации Hb (ниже 120,0 г/л) крови и гематокрита, расширение RDW, уменьшение объема эритроцитов (MCV), а также снижение количества сывороточного железа, ферритина, общего белка – не достигающие нижней границы нормы и наличие в анамнезе диагноза соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы. Применение выявленных критериев для ранней диагностики дефицита железа позволит провести эффективные своевременные профилактические мероприятия по предупреждению развития железодефицитной анемии у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, женщины репродуктивного возраста

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-142-147>

Criteria for identifying a risk group for iron deficiency anemia from among healthy women of reproductive age

M.Y. Leshcheva¹, L.N. Korichkina², I.N. Korotkikh¹, O.B. Poselyugina² 

¹ Voronezh State University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

² Tver State Medical University, Tver, Russia

Abstract. The article presents the results of a survey of healthy women of reproductive age with the definition of criteria for identifying a risk group for anemia from among them. The criteria were the indicators of peripheral blood: a decrease in the concentration of Hb (below 120.0 g/l) of blood and hematocrit, an expansion of RDW, a decrease in the volume of red blood cells (MCV), as well as a decrease in the amount of serum iron, ferritin, total protein that do not reach the lower limit of normal and the presence of a history of diagnosis of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system. The application of the identified criteria for the early diagnosis of iron deficiency will allow effective timely preventive measures to prevent the development of iron deficiency anemia in women of reproductive age.

Keywords: iron deficiency, iron deficiency anemia, women of reproductive age

Анемия – это клиническое состояние, при котором снижение уровня гемоглобина сопровождается эритроцитопенией в единице объема крови. Наиболее часто в популяции отмечается железодефицитная анемия (ЖДА). При этом группой риска по развитию анемии являются женщины репродуктивного возраста [1]. Основной причиной анемии у них рассматриваются обильные менструации (гиперменорея), которые снижают запасы железа в организме [2]. Помимо гиперменореи у женщин ЖДА могут вызвать многие патологические процессы и заболевания женской половой сферы: болезни эндометрия, миомы матки, рак шейки и тела матки, опухоли яичников и др. [2, 3, 4]. Кроме того, существует ряд соматических заболеваний, которые могут сопровождаться анемией [1, 5, 6, 7, 8]. Возникшая ЖДА, в свою очередь, приводит

к нарушению кислородного обмена в тканях органов и слаженной работы всех систем органов. Развивается анемический синдром [2, 9, 10], который проявляется бледностью кожных покровов, сердцебиением, одышкой, утомляемостью, шумом в ушах, головокружением, обмороками, шаткостью походки, слабостью, снижением внимания и памяти, раздражительностью, плаксивостью. При сидеропеническом синдроме [1, 2, 6, 7, 10] наблюдаются дистрофические нарушения кожных покровов и ее придатков (сухость кожи, ломкость и слоистость ногтей, койлонихии, выпадение волос), изменение слизистых: ангулярный хейлит, стоматит, а также извращение вкуса и обоняния, мышечные боли и мышечная гипотония (дизурия и недержание мочи при кашле, смехе). У женщин ЖДА развивается чаще, чем у мужчин, но симптоматика у них менее выражена.

Установлено, что женщины с анемическим синдромом хуже переносят беременность [1, 2, 5], возникают осложнения со стороны матери и плода. В связи с вышесказанным выявление группы риска по анемии из числа женщин репродуктивного возраста является актуальной проблемой профилактической медицины.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка критериев для выделения группы риска по железодефицитной анемии из числа здоровых женщин репродуктивного возраста.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 50 здоровых женщин репродуктивного возраста 18–45 лет, средний возраст ($26,7 \pm 4,55$) года в женской консультации БУЗ ВО ВГКП № 7, ЖК 7 (г. Воронеж), обратившихся для профилактического медицинского осмотра в период с 2019 по 2021 г. В исследование не включали женщин с острыми воспалительными заболеваниями и обострением хронических: болезнями печени, гломерулонефритом, амилоидозом, болезнями крови, ревматическими заболеваниями, онкопатологией, эндокринными заболеваниями, тяжелыми сердечно-сосудистыми болезнями, систематическим употреблением алкоголя и работающих с профессиональными вредностями. Было проведено анкетирование (Лещева М.Ю., 2019), опросник включал вопросы по характеру образования, трудовой деятельности, питания, по наличию вредных факторов (курение, алкоголь), гиподинамии, ожирения (ИМТ, кг/м²), в анамнезе учитывались акушерско-гинекологические заболевания, гиперменорея, соматические хронические болезни вне обострения (вегетативно-сосудистая дистония, гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, цистит, инфекции нижних мочевых путей, первичный хронический пиелонефрит, бронхит, бронхиальная астма, заболевания уха, горла, носа). Все имеющиеся заболевания установлены специалистами и находились в стадии ремиссии. Из общего числа женщин репродуктивного возраста были сформированы 2 группы, первая включала женщин с наличием гиперменореи, 25, средний возраст ($26,4 \pm 4,0$) года, вторая – с отсутствием гиперменореи, 25, средний возраст ($27,0 \pm 5,1$) года в анамнезе. Лекарственных препаратов они не принимали. Исследовали показатели клинического анализа крови (гематологический анализатор АВАСУ junior (Diatron), Австрия), показатели обмена железа: сывороточное железо, (мкмоль/л), ферритин (мкг/л), трансферрин (мкг/л), растворимые рецепторы трансферрина (мг/л),) и показатели биохимического анализа крови: С-реактивный белок (мг/л), глюкоза крови (мкмоль/л), общий билирубин (ммоль/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаргатаминотрансфераза (АСТ) (мккат/мл), общий белок (г/л). Все женщины

подписали добровольное медицинское согласие (заключение локального этического комитета, протокол № 4 от 31.10.2019 г.).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Office® Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), Biostat-2007. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сопоставления данных применяли критерий Стьюдента, критерий χ^2 – хи-квадрат с поправкой Йетса, расчет отношения шансов. Данные представляли, как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD), в абс. и процентном (%) отношении. Достоверность различий между группами определялась при уровне безошибочного прогноза более 95 % ($p < 0,05$). Статистические отличия выборок устанавливались при $p < 0,05$ (5 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Здоровые женщины, включенные в исследование, по возрасту, уровню образования, характеру питания, индексу массы тела, трудовой деятельности, количеству беременностей, родов, аборт не различались. В анамнезе женщин без гиперменореи заболеваний половой сферы не было, у обследованных с гиперменореей отмечен эндометриоз (1; 4 %), апоплексия (1; 4 %), эрозия шейки матки (4; 16 %). Из числа соматических заболеваний в анамнезе наблюдалась соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (СДВНС), при этом у первых в 4 случаях (16,0 %), у вторых в 4 раза чаще (16; 64,0 %, $p = 0,002$, χ^2 с поправкой Йейтса), хронический пиелонефрит (3; 12,0 %, против 6; 24,0 %, $p > 0,05$), хронический фарингит (1; 4 % против 3; 12,0 %, $p > 0,05$), хронический синусит (одинаково часто 2; 8,0 %, $p > 0,05$) хронический тонзиллит (одинаково часто 2; 8,0 %, $p > 0,05$), остеохондроз (2; 8 % против 3; 12,0 %, $p > 0,05$), хронический гастрит (2; 8,0 % против 6; 24,0 %, $p > 0,05$), миопия (4; 16,0 % против 5; 20,0 %, $p > 0,05$). Общее количество заболеваний в группе женщин с гиперменореей (43 случая) превышало их число в 2,15 раза у женщин без гиперменореи (20 случаев, $p = 0,011$, χ^2 с поправкой Йейтса), что свидетельствует о наличии у первых от 1 до 3 хронических болезней в одном случае.

При проведении расчета шансов отмечено, что у женщин с гиперменореей статистически значимо больше шансов (ОШ = 9,33; ДИ 2,43–35,84; $p = 0,001$) иметь СДВНС, чем без гиперменореи.

В табл. 1 представлена оценка показателей периферической крови здоровых женщин в целом и их сравнительный анализ между женщинами с гиперменореей и без. Установлено, у здоровых женщин в целом показатели периферической крови, кроме количества ретикулоцитов, ($8,98 \pm 1,81$) %, норма – 02–1,2 %, и гематокрита

(34,9 ± 1,7) %, норма – 35–45 %, были в пределах физиологических норм. При сравнении показателей у женщин с гиперменореей, по отношению с женщинами без гиперменореи, выявлено статистически значимое снижение концентрации гемоглобина (Hb, $p = 0,001$), гематокрита

($p = 0,0004$), уменьшение среднего объема эритроцитов (MCV, $p = 0,0002$) и расширение степени разнородности эритроцитов по размеру (RDW, $p = 0,0018$). Другие показатели периферической крови у них находились в пределах нормы и не отличались при их сравнении.

Таблица 1

Показатели периферической крови у здоровых женщин в целом, без гиперменорей и в сочетании с гиперменореей (M ± SD)

Показатель	Здоровые женщины (n = 50)			p
	в целом (n = 50)	без гиперменорей (n = 25)	с гиперменореей (n = 25)	
Гемоглобин, г/л	121,72 ± 8,51	129,5 ± 3,7	113,9 ± 2,7	0,001
Эритроциты, абс.ч.	4,34 ± 0,10	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	>0,05
Гематокрит, %	34,90 ± 4,92	39,6 ± 1,7	30,2 ± 1,2	0,0004
Ретикулоциты, ‰	8,98 ± 1,81	7,4 ± 1,3	10,5 ± 0,4	>0,05
Лейкоциты, абс.ч.	6,16 ± 1,38	6,1 ± 1,1	6,2 ± 1,7	>0,05
Нейтрофилы, %	60,16 ± 4,59	62,0 ± 4,6	59,1 ± 4,3	>0,05
П/я нейтрофилы, %	3,10 ± 1,04	3,2 ± 1,1	3,1 ± 1,0	>0,05
Эозинофилы, %	1,65 ± 0,98	1,3 ± 0,7	2,0 ± 1,1	>0,05
Базофилы, %	0,40 ± 0,26	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,2	>0,05
Лимфоциты, %	29,90 ± 4,09	29,0 ± 4,3	30,8 ± 3,8	>0,05
Моноциты, %	4,46 ± 0,99	4,2 ± 0,9	4,7 ± 1,0	>0,05
Тромбоциты, абс.ч.	292,66 ± 44,1	317,0 ± 28,4	268,0 ± 43,8	>0,05
MCH = ЦП, пг	28,01 ± 1,73	30,0 ± 0,5	26,3 ± 0,3	>0,05
MCV, фл	80,29 ± 11,06	90,7 ± 4,1	70,0 ± 3,1	0,0002
RDW	17,5 ± 4,1	13,5 ± 1,5	21,5 ± 1,9	0,0018
MPV тр, фл	10,67 ± 0,99	10,6 ± 1,0	10,8 ± 1,0	>0,05
PDW тр	13,85 ± 2,23	14,6 ± 1,8	13,1 ± 2,4	>0,05
PCT тр, %	2,03 ± 0,55	2,1 ± 0,6	2,0 ± 0,5	>0,05
СОЭ, мм/ч	7,70 ± 3,01	7,8 ± 2,2	2,6 ± 3,7	>0,05

Примечание: здесь и далее: p – статистически значимое различие между здоровыми женщинами с гиперменореей и без, абс.ч. – абсолютное число, ЦП – цветовой показатель.

Как видно из табл. 2, у здоровых женщин в целом показатели обмена железа, С-реактивного белка, общего белка, АСТ и АЛТ, билирубина, глюкозы крови находятся в пределах физиологических величин. При сравнении этих показателей у женщин без и с гиперменореей выявлено, что у последних отмечается статистически значимое снижение сывороточного железа ($p = 0,0014$), ферритина ($p = 0,025$) и количества общего белка ($p = 0,026$). Другие показатели биохимического анализа крови в этих группах женщин не различались между собой.

У всех женщин было проведено исследование жалоб анемического и сидеропенического синдрома. Установлено, что женщины без гиперменореи не предъявляли никаких жалоб. При этом женщины с гиперменореей жаловались на слабость и утомляемость (12, 48,0 %), бледность кожных покровов отмечалась

в 11 случаях (44,0 %), одышка – в 12 (48,0 %), сердцебиение – в 9 (36,0 %), систолический шум на верхушке сердца – в 10 (40,0 %), мелькание мушек перед глазами – в 6 (24,0 %). У них наблюдались признаки сидеропенического синдрома, в частности, изменение ногтей (11, 44,0 %), выпадение волос (11, 44,0 %), хейлит ангулярный и стоматит (7, 28,0 %), извращение вкуса и обоняния (8, 32,0 %), мышечные боли (6, 24,0 %), дизурия, недержание мочи при смехе и кашле (3, 12,0 %).

Представленные результаты показали, что женщины с гиперменореей имеют хронические болезни половой сферы и существенно больше соматических заболеваний, при этом статистически значимо чаще встречается СДВНС по отношению к женщинам без гиперменореи. Анализ показателей периферической крови обнаружил, что у женщин с гиперменореей

отмечается ретикулоцитарная анемия легкой степени, Hb – (113,9 ± 2,7) г/л, и расширение RDW. Все это свидетельствует о наличии в кровеносном русле эритроцитов с различными размерами (анизоцитоз), анизоцитоз является характерным признаком ЖДА и

предполагает повышенное внесосудистое и внутрисосудистое разрушение измененных эритроцитов. Уменьшение среднего объема эритроцитов (MCV) является подтверждением микроцитарной анемии, чаще всего железодефицитной.

Таблица 2

Показатели обмена железа, С-реактивного белка, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, билирубина, глюкозы крови у здоровых женщин в целом, без гиперменореи и в сочетании с гиперменореей (M ± SD)

Показатель	Здоровые женщины (n = 50)			P
	в целом (n = 50)	без гиперменореи (n = 25)	с гиперменореей (n = 25)	
Сывороточное железо (6,6–26 мкмоль/л)	14,30 ± 7,34	21,00 ± 3,95	7,60 ± 0,74	0,0014
Ферритин (10–120 мкг/л)	37,0 ± 16,8	51,25 ± 12,05	22,76 ± 2,82	0,025
Трансферрин (2,01–3,9 г/л)	3,44 ± 0,47	3,15 ± 0,37	3,72 ± 0,37	> 0,05
Растворимые рецепторы трансферрина (1,9–4,4 мг/мл)	4,51 ± 5,36	3,38 ± 0,75	5,64 ± 0,53	> 0,05
СРБ мг/л (0–5 мг/л)	2,55 ± 1,39	2,7 ± 1,31	2,38 ± 1,47	> 0,05
Общий белок (65–85 г/л)	66,17 ± 5,36	70,71 ± 3,27	61,63 ± 2,26	0,026
АСТ (до 31 Ед/л)	17,90 ± 5,27	17,88 ± 4,95	17,90 ± 5,67	> 0,05
АЛТ (до 35 Ед/л)	16,17 ± 5,11	17,04 ± 4,77	15,01 ± 5,33	> 0,05
Билирубин (3,4–17,1 мкмоль/л)	14,04 ± 2,87	13,05 ± 2,48	15,01 ± 2,95	> 0,05
Глюкоза (3,3–5,5 ммоль/л)	5,03 ± 0,41	5,1 ± 0,35	4,96 ± 0,46	> 0,05

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Тенденция снижения цветового показателя (МСН) у здоровых женщин с гиперменореей (табл. 1) отражает снижение содержания Hb в эритроцитах, связанное с недостатком поступления железа в организм, его дефиците или повышенным расходом. Запасы железа в организме расходуются и возмещаются медленно и его уровень строго регулируется. По показателю сывороточного железа в крови оценивается количество циркулирующего железа в организме, которое связано с сывороточным ферритином (10 %) и трансферрином (90 %). У женщин с гиперменореей отмечено снижение сывороточного железа и ферритина, что является подтверждением или латентного железодефицита, или ЖДА. Кроме того, у них отмечена тенденция к повышению количества трансферрина и растворимых рецепторов трансферрина, которые необходимы для образования Hb, отсюда следует, что организм женщин с гиперменореей действительно испытывает недостаток железа на клеточном уровне. Также у женщин с гиперменореей наблюдается уменьшение показателя общего белка в крови. Общий белок в организме используется для построения тканей, ферментов, гормонов, медиаторов (нейропептиды), липидов, он участвует в иммунном ответе, транспортной функции, каталитической, структурной, рецепторной, энергетической и др. Трансферрин и ферритин тоже являются белками, первый – это белок плазмы крови – перенос-

чик железа, второй – внутриклеточный белок, обеспечивает запас железа в тканях, чем выше ферритин, тем ниже трансферрин и наоборот. При уменьшении белка крови транспортная функция железа нарушается. Учитывая все это, можно полагать, что гиперменорея постепенно приводит к хронической потере железа в организме, общего белка крови и, в итоге, к латентному дефициту железа и развитию ЖДА. Латентный дефицит железа не имеет клинических признаков, при этом концентрация Hb и количество эритроцитов находятся в нормальных пределах, он длительно себя не проявляет и завершается манифестацией ЖДА.

Кроме того, следует обратить внимание на жалобы анемического характера и сопоставить их с жалобами при СДВНС. Этот синдром связан с расстройством регуляции вегетативной нервной системы, возникает в молодом возрасте, чаще является вторичной патологией [4]. У женщин СДВНС диагностируется чаще, чем у мужчин, и в основном в подростковом возрасте. Симптоматика заболевания разнообразная [2, 4], связана с преобладанием либо симпатической, либо парасимпатической системы, может проявляться слабостью, утомляемостью, бледностью кожных покровов или их покраснением, сердцебиением или брадикардией, лабильностью артериального давления, болями в области сердца, одышкой, могут быть обморочные и предобморочные состояния с потемнением

в глазах и многие другие клинические признаки, то есть этот синдром имеет различные варианты [2] и многие его симптомы характерны для анемического синдрома. Диагностированная СДВНС у девочек в пубертатный период должна настораживать педиатров, детских гинекологов и в последующем терапевтов, необходимо включать эту категорию молодых женщин в группу риска по анемии при выявлении у них в клиническом анализе крови снижения концентрации Hb (ниже 120,0 г/л) крови и гематокрита, расширения RDW, уменьшения объема эритроцитов (MCV) и проводить дообследование на содержание сывороточного железа, ферритина, трансферрина и общего белка в крови для выявления латентного железодефицита и проведения профилактических мероприятий ЖДА.

Таким образом, полученные результаты позволили включить следующие критерии для выделения группы риска по анемии из числа женщин репродуктивного возраста: наличие в анамнезе СДВНС, снижение концентрации Hb (ниже 120,0 г/л) крови и гематокрита ($\leq 30,2 \pm 1,2$), расширение RDW ($\leq 21,3 \pm 1,9$), уменьшение объема эритроцитов (MCV, $\leq 70,0 \pm 3,1$) фл, уменьшение, не достигающее нижней границы нормы, количества сывороточного железа ($\leq 7,6 \pm 0,74$) мкмоль/л, ферритина ($\leq 22,76 \pm 2,82$) мкг/л, общего белка ($\leq 61,63 \pm 2,26$) г/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин репродуктивного возраста с гиперменореей в 100 % наблюдается анемия легкой степени и разнообразные клинические признаки ЖДА.

У женщин с гиперменореей по отношению к женщинам без гиперменореи выявляются болезни половой сферы, чаще отмечаются соматические заболевания, наиболее часто диагностируется СДВНС.

Необходимо проводить отбор в группу риска по железодефицитной анемии женщин репродуктивного возраста со снижением Hb менее 120 г/л, гематокрита, расширением RDW, уменьшением объема MCV в клиническом анализе крови и наличием СДВНС в анамнезе с последующим определением показателей сывороточного железа, ферритина, трансферрина и общего белка крови для своевременного выявления железодефицита и проведения профилактических мероприятий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Стрельникова Е.В. и др. Коррекция железодефицитной анемии с меноррагиями. *Проблемы репродукции*. 2017;4(23):50–55.
2. Полякова О.А., Клепикова М.В., Литвинова С.Н. и др. Проблема дефицита железа и железодефицитной анемии в общемедицинской практике. *Профилактическая медицина*. 2022;25(12):127–134.
3. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Крутова В.А. Частота и особенности железодефицитных состояний у женщин

репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):287–293.

4. Лукина Е.А., Ледина А.В., Роговская С.И. Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2020;3(4):248–253.

5. Бахарева И.В. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2019;3:219–224.

6. Вавилова Т.В., Самоховец В.А., Жиленкова Ю.И. Коррекция дефицита железа и фолиевой кислоты у женщин репродуктивного возраста. *Профилактическая медицина*. 2024;27(2):86–91.

7. Зайцева Ж.Г., Зайцева О.И., Колодяжная Т.А. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у подростков: вегетативный гомеостаз и реактивность мембран эритроцитов. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;5(13):264–282.

8. Котова О.В., Беляев А.А., Акарачкова Е.С., и др. Синдром вегетативной дисфункции: диагностика и лечение. *Терапия*. 2023;9:168–175.

9. Вдовиченко В.П., Борисенок О.А., Бронская Г.М. Распространенность и клиническая значимость дефицита железа в практике терапевта. *Медицинские новости*. 2019;9:19–24.

10. Куликов И.А., Геворкян Г.А. Анализ выявляемости латентного дефицита железа и железодефицитной анемии в гинекологической практике и данные результатов лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;3(23):117–126.

REFERENCES

1. Fedorova T.A., Borzy'kina O.M., Strel'nikova E.V. et al. Correction of iron deficiency anemia with menorrhagia. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;4(23):50–55. (In Russ.).
2. Polyakova O.A., Klepikova M.V., Litvinova S.N. et al. The problem of iron deficiency and iron deficiency anemia in general medical practice. *Profilakticheskaya Meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(12):127–134. (In Russ.).
3. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Krutova V.A. The frequency and features of iron deficiency conditions in women of reproductive age. *Klinicheskaya medicina = Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;4:287–293. (In Russ.).
4. Lukina E.A., Ledina A.V., Rogovskaya S.I. Iron deficiency anemia: the view of a hematologist and gynecologist. We optimize diagnostics and treatment tactics. *Russkii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(4):248–253. (In Russ.).
5. Baxareva I.V. Prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women. *Russkii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;3:219–224. (In Russ.).
6. Vavilova T.V., Samoxovec V.A., Zhilenkova Yu.I. Correction of iron and folic acid deficiency in women of reproductive age. *Profilakticheskaya Meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024;27(2):86–91. (In Russ.).

7. Zajceva Zh.G., Zajceva O.I., Kolodyazhnaya T.A. Somatoform dysfunction of the autonomic nervous system in adolescents: vegetative homeostasis and reactivity of erythrocyte membranes. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021;5 (13):264-282. (In Russ.).

8. Kotova O.V., Belyaev A.A., Akarachkova E.S. et al. Syndrome of autonomic dysfunction: diagnosis and treatment. *Terapiya = Therapy*. 2023;9:168–175. (In Russ.).

9. Vdovichenko V.P., Borisenok O.A., Bronskaya G.M. Prevalence and clinical significance of iron deficiency in the practice of a therapist. *Medicinskie novosti = Medical news*. 2019;9:19–24. (In Russ.).

10. Kulikov I.A., Gevorkyan G.A. Analysis of the detectability of latent iron deficiency and iron deficiency anemia in gynecological practice and data on treatment results. *Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;3(23):117–126. (In Russ.).

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

Информация об авторах

Мария Юрьевна Лещева – аспирант, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, акушерское отделение Семилукская районная больница имени А.В. Гончарова, Воронеж, Россия; pantera7695@mail.ru

Любовь Никитична Коричкина – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия; lnkor@yandex.ru

Ирина Николаевна Коротких – Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия; korotkikh_1950@mail.ru

Ольга Борисовна Поселюгина – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия; ✉ poselubina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.03.2024; одобрена после рецензирования 23.06.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Maria Yu. Leshcheva – postgraduate student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Obstetric Department, Semiluksky District Hospital named after A.V. Goncharov, Voronezh, Russia; pantera7695@mail.ru

Lyubov N. Korichkina – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University, Tver, Russia; lnkor@yandex.ru

Irina N. Korotkov – Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; korotkikh_1950@mail.ru

Olga B. Poselyugina – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University, Tver, Russia; ✉ poselubina@mail.ru

The article was submitted 14.03.2024; approved after reviewing 23.06.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Оценка влияния густого экстракта травы первоцвета весеннего на физическую работоспособность крыс после хронической алкогольной интоксикации

В.Н. Перфилова^{1,2}✉, Е.А. Музыко¹, Л.Е. Бородкина¹, Я.В. Тивон³,
В.А. Катаев⁴, Г.М. Латыпова⁴, М.В. Кустова¹, И.Н. Тюренков¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

³ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25 Волгоград, Россия

⁴ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Аннотация. Целью настоящего исследования являлась оценка влияния густого экстракта травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ) и препаратов сравнения фенотропила и милдроната на физическую работоспособность самок крыс после хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). ХАИ моделировали путем 6-месячной замены питьевой воды на 10%-й раствор этилового спирта с сахарозой (50 г/л). В возрасте 16 месяцев проводили тесты «Ротарод», «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» и «Вынужденное плавание с грузом». После ХАИ у крыс отмечается ухудшение координационно-двигательной активности, уменьшение мышечной силы и аэробно-анаэробной выносливости. ГЭТПВ, фенотропил и милдронат способствовали увеличению физической работоспособности животных после ХАИ.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, физическая работоспособность, густой экстракт травы первоцвета весеннего

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-148-153>

Assessment of the effect of solid herbal extract of primula veris l on the physical performance of rats after chronic alcohol intoxication

V.N. Perfilova^{1,2}✉, E.A. Muziko¹, L.E. Borodkina¹, Y.V. Tivon³,
V.A. Kataev⁴, G.M. Latypova⁴, M.V. Kustova¹, I.N. Tyurenkov¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

³ City Clinical Hospital of emergency medical care No. 25, Volgograd, Russia

⁴ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract. The aim of this study was to evaluate the effect of solid herbal extract of Primula Veris L. and comparison drugs phenotropil and mildronate on the physical performance of female rats after chronic alcohol intoxication (CAI). CAI was modeled by replacing drinking water for 6 months with a 10 % solution of ethyl alcohol with sucrose (50 g/l). At the age of 16 months, the “Rotarod performance test”, “The horizontal rope walking test” and “Forced swim test with weight load” were performed. After CAI, rats show a deterioration in coordination and motor activity, a decrease in muscle strength and aerobic-anaerobic endurance. Solid herbal extract of Primula Veris L., phenotropil and mildronate contributed to an increase in the physical performance of animals after CAI.

Keywords: chronic alcohol intoxication, physical performance, solid herbal extract of *Primula Veris L*

Злоупотребление алкоголем занимает особое место среди факторов риска в области развития инфекционных заболеваний. Во всем мире 237 миллионов мужчин и 46 миллионов женщин страдает расстройствами, связанными с потреблением этанола. Нужно отметить, что самая высокая их распространенность отмечена в Европе, Северной и Южной Америке. При этом имеется тенденция к увеличению потребления

алкоголя, и по расчетам к 2025 г. оно достигнет 7 литров на душу населения [1].

Известно, что хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) негативно влияет на функционирование нервной, сердечно-сосудистой и других систем [2, 3], что приводит к снижению физической работоспособности. В исследовании, проведенном в 2015–2018 годах с участием 4 215 человек в возрасте от 35 до 69 лет,

было показано, что чрезмерное употребление алкоголя ассоциировано с ухудшением показателей функциональных тестов: силы хвата, баланса с закрытыми глазами и подъема на стуле [4]. В работе Verster J.C. и соавт. (2019) обнаружено, что похмельный синдром сам по себе является изнурительным состоянием и приводит к значительно более быстрому утомлению при выполнении долговременной физической активности по сравнению с контрольной группой [5].

Нужно отметить, что некоторые лекарственные препараты, используемые в настоящее время в клинической практике для лечения алкоголизма и его последствий, обладает рядом эффектов, приводящих к снижению физической работоспособности. Например, транквилизаторы, которые применяют в терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя, способны вызывать сонливость, головокружение и нарушения координации [6].

Одним из перспективных соединений для улучшения физической работоспособности после ХАИ можно считать густой экстракт травы первоцвета весеннего (*Primula veris* L.) (ГЭТПВ), поскольку в ранее проведенных исследованиях были выявлены его антиоксидантный, эндотелио- и кардиопротекторный эффекты. Показано, что ГЭТПВ улучшает функционирование митохондрий кардиомиоцитов у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью [7, 8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка влияния ГЭТПВ и препаратов сравнения фенотропила и милдроната на физическую работоспособность крыс после ХАИ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на 57 крысах-самках линии Вистар в возрасте 10 месяцев, полученных из питомника лабораторных животных «Столбовая» (Московская область). В виварии ВолгГМУ животных содержали в условиях 12-часового светового дня при температуре 21–22 °С и влажности 40–55 %. Экспериментальное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России: протокол № 2022/138-ДИ от 06.05.2022 г.

Моделирование ХАИ производили путем 6-месячной замены питьевой воды на 10%-й раствор этилового спирта с сахарозой (50 г/л) [9]. В возрасте 16 месяцев крысы были разделены на группы: 1 ($n = 15$) – интактная – животные без ХАИ, перорально получавшие 0,9%-й раствор хлорида натрия в течение 14 дней; 2 ($n = 13$) – контрольная – крысы после отмены этанола, которым вводили 0,9%-й раствор хлорида натрия в аналогичном режиме; 3 ($n = 13$), 4 ($n = 8$) и 5 ($n = 8$) – опытные – самки после ХАИ, которые перорально

получали ГЭТПВ в дозе 30 мг/кг (вещество было предоставлено ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа), фенотропил 25 мг/кг (субстанция была предоставлена РГПУ им. А.И. Герцена Минпросвещения России, Санкт-Петербург), милдронат 50 мг/кг (АО Гриндекс, Латвия).

По окончании лечения для оценки координационно-двигательной активности животных проводили тест «Ротарод» (ООО «Нейроботикс», Москва, Россия; скорость вращения 30 об./мин), мышечной силы – тест «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» (диаметр каната 5 мм, горизонтально на высоте 1,5 м от пола), аэробно-анаэробной выносливости – тест «Вынужденное плавание с грузом» (температура воды – 25 °С, груз – 10 % от массы животного) [10].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Кроме того, была проведена оценка равенства дисперсий (equal SDs). Поскольку данные подчинялись закону нормального распределения и дисперсии были не равны, то использовали Brown-Forsythe and Welch ANOVA tests. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте «Ротарод» пройденное расстояние у крыс контрольной группы было меньше в 1,8 раза ($p < 0,05$) относительно показателей интактных самок, что говорит об ухудшении координационно-двигательной активности у первых. В группах животных, получавших ГЭТПВ и милдронат, пройденное расстояние было больше в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с самками после ХАИ, которым вводили физиологический раствор (рис. 1).

У крыс контрольной группы время удержания на веревочном канате было короче в 2,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с животными без ХАИ в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате».

ГЭТПВ, фенотропил и милдронат способствовали увеличению мышечной силы крыс после ХАИ – время удержания на канате у них было больше в 1,9; 1,7 и 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно относительно показателей контрольной группы (рис. 2).

В тесте «Вынужденное плавание с грузом» тенденция сохранялась, и самки контрольной группы плавали в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с интактными крысами. Животные, которым вводили ГЭТПВ, фенотропил и милдронат, плавали в 1,7; 1,6 и 1,9 раза дольше относительно группы после ХАИ, получавшей физраствор (рис. 3).

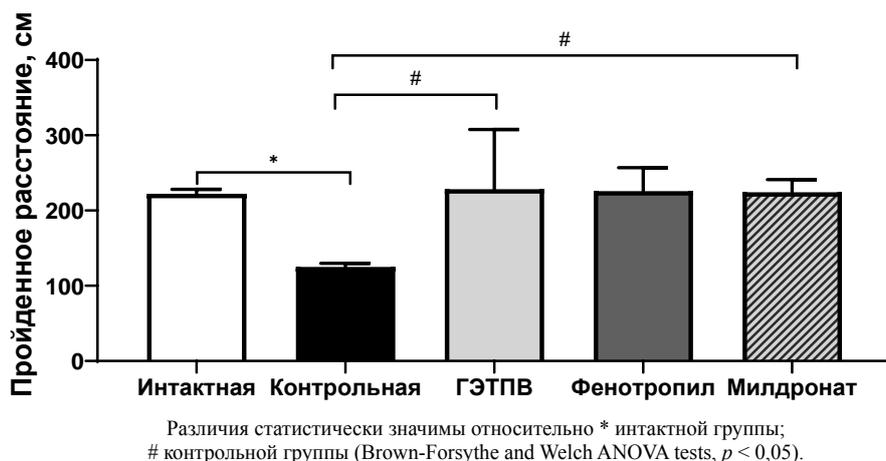


Рис. 1. Влияние ГЭТПВ на координационно-двигательную активность крыс после ХАИ в тесте «Ротарод» ($M \pm SD$)

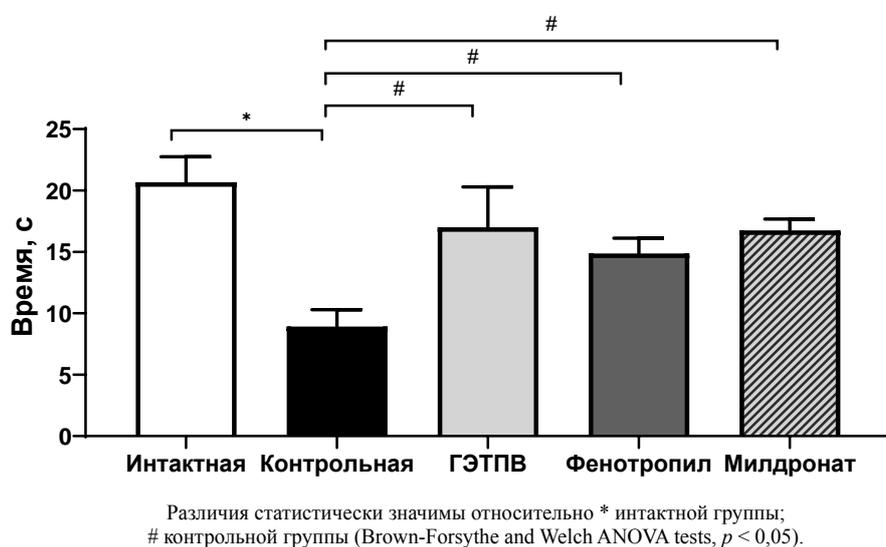


Рис. 2. Влияние ГЭТПВ на мышечную силу крыс после ХАИ в тесте «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» ($M \pm SD$)



Рис. 3. Влияние ГЭТПВ на аэробно-анаэробную выносливость крыс после ХАИ в тесте «Вынужденное плавание с грузом» ($M \pm SD$)

Таким образом, у крыс после 6-месячной ХАИ отмечается ухудшение физической работоспособности, проявляющееся снижением координационно-двигательной активности, мышечной силы и аэробно-анаэробной выносливости в тестах «Ротарод», «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» и «Вынужденное плавание с грузом» соответственно. Очевидно, это обусловлено негативным действием этанола на функционирование нервной и сердечно-сосудистой систем животных, а также алкогольной миопатией.

Этанол оказывает влияние на работу ЦНС, приводя к изменению поведения, седативному эффекту и нарушению координации движений [11]. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ХАИ проявляются целым спектром расстройств, включая ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, фибрилляцию предсердий, кардиомиопатию и др. [2], что также ассоциировано с ухудшением физической работоспособности. Дисфункция скелетных мышц достаточно часто встречается у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Было показано, что хроническое потребление этанола приводит к уменьшению площади поперечного сечения мышечных волокон I и II типов, содержания важных структурных белков саркомеров мышц – титина и небулина – в латеральной широкой мышце бедра по сравнению с контрольной группой здоровых женщин [12]. Кроме того, алкоголь способствует развитию окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и нарушению липидного и белкового обменов в мышечной ткани [13].

У самок крыс, которым вводили ГЭТПВ, фенотропил и милдронат улучшались координационно-двигательная активность, мышечная сила и аэробно-анаэробная выносливость. ГЭТПВ обладает антиоксидантным, эндотелио- и кардиопротекторным эффектами. В ранее проведенных нами экспериментах было показано, что ГЭТПВ улучшает функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов [7, 8]. Милдронат обладает антигипоксикантным, антиоксидантным и мембранопротекторным действиями. Он ингибирует процесс перекисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантных ферментов [14]. По литературным данным фенотропил повышает устойчивость организма к стрессу в условиях чрезмерных психических и физических нагрузок [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у животных после ХАИ наблюдаются ухудшение координационно-двигательной активности, мышечной силы и аэробно-анаэробной выносливости в тестах «Ротарод», «Удержание тела на горизонтальном веревочном канате» и «Вынужденное плавание с грузом». ГЭТПВ, фенотропил и милдронат способствовали увеличению физической работоспособности самок крыс после алкоголизации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global status report on alcohol and health. WHO. 2018. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1en>.
2. Roerecke M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System. *Nutrients*. 2021;10(13):3419. doi: 10.3390/nu13103419.
3. Wang G., Li D.Y., Vance D.E., Li W. Alcohol Use Disorder as a Risk Factor for Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2023;3(94):899–907. doi: 10.3233/JAD-230181.
4. Mitkin N.A., Kirilkin G.E., Unguryanu T.N. et al. The relationship between physical performance and alcohol consumption levels in Russian adults. *Scientific reports*. 2024;1(14):1417. doi: 10.1038/s41598-024-51962-3.
5. Verster J.C., Anogeianaki A., Kruisselbrink D. et al. Relationship between Alcohol Hangover and Physical Endurance Performance: Walking the Samaria Gorge. *Journal of clinical medicine*. 2019;1(9):114. doi: 10.3390/jcm9010114.
6. Кушакова К.А., Конакова А.В. Анксиолитики. *Инновации. Наука. Образование*. 2021;32:2210–2216. URL: <https://drive.google.com/file/d/13hh0-1CM-PlpjJbJDCu-fEGmPqnfZp1C/view>.
7. Быченкова М.А., Тюренков И.Н., Мокроусов И.С. и др. Действие густого экстракта из травы первоцвета весеннего на эндотелиальную дисфункцию в условиях экспериментальной артериальной гипертензии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;9(81):6–12. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-9-6-12
8. Попова Т.А., Музыко Е.А., Кустова М.В., и др. Влияние густого экстракта из травы первоцвета весеннего на развитие оксидативного стресса и функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью. *Биомедицинская химия*. 2018;4(64):334–343. doi: 10.18097/PBMC20186404334
9. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Колик Л.Г. и др. Трансляционная модель алкогольной кардиомиопатии. *Молекулярная медицина*. 2015;3:40–47.
10. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
11. Harrison N.L., Skelly M.J., Grosserode E.K. et al. Effects of acute alcohol on excitability in the CNS. *Neuropharmacology*. 2017;122:36–45. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.007.
12. Shenkman B.S., Zinovyeva O.E., Belova S.P. et al. Cellular and molecular signatures of alcohol-induced myopathy in women. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2019;5(316):E967–E976. doi: 10.1152/ajpendo.00513.2018.
13. Romero-Herrera I., Nogales F., Diaz-Castro J. et al. Binge drinking leads to an oxidative and metabolic imbalance in skeletal muscle during adolescence in rats: endocrine repercussion. *Journal of physiology and biochemistry*. 2023;4(79):799–810. doi: 10.1007/s13105-023-00983-z.
14. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность

применения мeldonия (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;10(120):14–21. doi: 10.17116/jnevro202012010114.

15. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Гацких И.В. Фармакотерапевтические аспекты применения ноотропов у лиц с алкогольной зависимостью. *Медицинский алфавит*. 2019;2(19): 37–41. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-37-41.

REFERENCES

1. Global status report on alcohol and health. WHO. 2018. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1en>.
2. Roerecke M. Alcohol's Impact on the Cardiovascular System. *Nutrients*. 2021;10(13):3419. doi: 10.3390/nu13103419.
3. Wang G., Li D.Y., Vance D.E., Li W. Alcohol Use Disorder as a Risk Factor for Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2023;3(94):899–907. doi: 10.3233/JAD-230181.
4. Mitkin N.A., Kirilkin G.E., Unguryanu T.N. et al. The relationship between physical performance and alcohol consumption levels in Russian adults. *Scientific reports*. 2024;1(14):1417. doi: 10.1038/s41598-024-51962-3.
5. Verster J.C., Anogeanaki A., Kruisselbrink D. et al. Relationship between Alcohol Hangover and Physical Endurance Performance: Walking the Samaria Gorge. *Journal of clinical medicine*. 2019;1(9):114. doi: 10.3390/jcm9010114.
6. Kushakova K.A., Konakova A.V. Anxiolytics. *Innovacii. Nauka. Obrazovanie*. 2021;32:2210–2216. (In Russ.). URL: <https://drive.google.com/file/d/13hh0-1CM-PlpjJbJDCu-fEGmPqnfZp1C/view>.
7. Bychenkova M.A., Tyurenkov I.N., Mokrousov I.S. et al. Influence of Primula veris Dense Extract on Endothelial Dysfunction under Conditions of Experimental Arterial Hypertension. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018;9(81):6–12. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-9-6-12.

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

Информация об авторах

Валентина Николаевна Перфилова – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; vnperfilova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>

Елена Андреевна Музыко – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; muzyko.elena@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0535-9787>

Людмила Евгеньевна Бородкина – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; leborodkina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2237-4891>

Яков Владимирович Тивон – заведующий кардиологическим отделением, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград, Россия; bob.80@inbox.ru

Валерий Алексеевич Катаев – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; centreles@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-9300-0015>

Гузель Минулловна Латыпова – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; 79177525174@yandex, <https://orcid.org/0000-0001-5178-5379>

Маргарита Валерьевна Кустова – ассистент кафедры фундаментальной биохимии и клинической биохимии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия kustova13@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-6287-4120>

8. Popova T.A., Muzyko E.A., Kustova M.V. et al. Influence of the dense extract from herb of Primula veris L. On the oxidative stress development and the functional state of the cardiomyocytes mitochondria of rats with experimental chronic heart failure. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2018;4(64):334–343. (In Russ.) doi: 10.18097/PBMC20186404334/

9. Kryzhanovskij S.A., Corin I.B., Kolik L.G. et al. Translation model of alcoholic cardiomyopathy. *Molekulyarnaya Meditsina = Molecular medicine*. 2015;3:40–47. (In Russ.).

10. Mironov A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 944 p. (In Russ.).

11. Harrison N.L., Skelly M.J., Grosserode E.K. et al. Effects of acute alcohol on excitability in the CNS. *Neuropharmacology*. 2017;122:36–45. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.007.

12. Shenkman B.S., Zinovyeva O.E., Belova S.P. et al. Cellular and molecular signatures of alcohol-induced myopathy in women. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2019;5(316):E967–E976. doi: 10.1152/ajpendo.00513.2018.

13. Romero-Herrera I., Nogales F., Diaz-Castro J. et al. Binge drinking leads to an oxidative and metabolic imbalance in skeletal muscle during adolescence in rats: endocrine repercussion. *Journal of physiology and biochemistry*. 2023;4(79):799–810. doi: 10.1007/s13105-023-00983-z.

14. Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu., Shabalina A.A. et al. Chronic cerebrovascular diseases and neuroprotection: the clinical efficacy of meldonium (Mildronat). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;10(120):14–21. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202012010114.

15. Potupchik T.V., Veselova O.F., Gatskikh I.V. Pharmacotherapeutic aspects of nootropics use in people with alcohol dependence. *Medicinskij alfavit = Medical alphabet*. 2019;2(19):37–41. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-19(394)-37-41.

Иван Николаевич Тюренков – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; fibfuv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

Статья поступила в редакцию 25.04.2024; одобрена после рецензирования 01.08.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Valentina N. Perfilova – Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ vnperfilova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2457-8486>

Elena A. Muziko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; muzyko.elena@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0535-9787>

Lyudmila E. Borodkina – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; leborodkina@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2237-4891>

Yakov V. Tivon – Head of the Cardiology Department, City Clinical Emergency Hospital No. 25, Volgograd, Russia; bob.80@inbox.ru

Valery A. Kataev – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; centreles@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-9300-0015>

Guzel M. Latypova – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmacy Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; 79177525174@yandex, <https://orcid.org/0000-0001-5178-5379>

Margarita V. Kustova – Assistant of the Department of Fundamental Biochemistry and Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia kustova13@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-6287-4120>

Ivan N. Tyurenkov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Pharmacy, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; fibfuv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7574-3923>

The article was submitted 25.04.2024; approved after reviewing 01.08.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Влияние экзогенного мелатонина на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у самок крыс, подвергшихся длительной темновой депривации

Л.И. Кондакова ✉, Л.И. Бугаева, В.В. Багметова, В.С. Сиротенко, Т.С. Смирнова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Проведено исследование влияния экзогенного мелатонина (0,3 мг/кг, внутривентрикулярно в 2%-й крахмальной слизи, 14-дневный курс) на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у 4-месячных белых беспородных самок крыс, подвергшихся 30-суточной темновой депривации (свето-темновой режим 24/0 ч, искусственное освещение 300 Люкс). Показано, что длительная темновая депривация приводит к снижению уровня белка Клото, которое является маркером преждевременного старения; снижению уровня мелатонина, колебаниям темпа прироста массы тела у половозрелых самок крыс. Экзогенный мелатонин способствовал увеличению уровня белка Клото и восстановлению уровня мелатонина в сыворотке крови животных, а также снижению массы тела, что указывает на его протективное влияние на состояние животных с ускоренным старением, вызванным темновой депривацией.

Ключевые слова: преждевременное старение, темновая депривация, мелатонин, белок Клото, крысы-самки

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

The effect of exogenous melatonin on the dynamics of body weight and the level of Klotho protein in the blood of female rats subjected to prolonged dark deprivation

L.I. Kondakova ✉, L.I. Bugaeva, V.V. Bagmetova, V.S. Sirotenko, T.S. Smirnova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The study of the effect of exogenous melatonin (0.3 mg/kg, intragastrically in 2% starch mucus, 14-day course) on the dynamics of body weight and the level of Klotho protein in the blood of 4-month-old white mongrel female rats subjected to 30-day dark deprivation (light-dark mode 24/0 h, artificial lighting 300 Lux). It has been shown that prolonged dark deprivation leads to a decrease in the level of Klotho protein, which is a marker of premature aging; a decrease in melatonin levels, fluctuations in the rate of body weight gain in sexually mature female rats. Exogenous melatonin contributed to an increase in the level of Klotho protein and the restoration of melatonin levels in the blood serum of animals, as well as a decrease in body weight, which indicates its protective effect on the condition of animals with accelerated aging caused by dark deprivation.

Keywords: premature aging, dark deprivation, melatonin, Klotho protein, female rats

По данным Росстата, более 50 % россиян предрасположены к избыточной массе тела [1], за последние 20 лет отмечается рост распространенности эндокринных заболеваний и нарушений обмена веществ на 48,4 % [2], что связано с изменением не только ежедневного рациона питания, но и условий окружающей среды, условий и режима труда: повышение ритма жизни, работа в ночное время, частые перелеты и смена часовых поясов и др. В связи с чем все большую распространенность приобретают нарушения свето-темнового режима: световая и темновая депривация оказывают негативное влияние на хронобиологические процессы в организме, приводя к возникновению гормональных, метаболических нарушений. Одновременно световой десинхронизм является стрессором для всех систем организма и сопровождается развитием

ускоренного старения, может стать пусковым фактором заболеваний сердечно-сосудистой, репродуктивной и других систем организма [3, 4]. Одним из «супрессоров» старения является белок Клото, который обладает антиоксидантной и антиапоптотической активностью, оказывает модулирующее влияние на энергетический метаболизм, а также участвует в регуляции многих физиологических процессов в организме и профилактике заболеваний [5]. С учетом серьезности нарушений, вызванных световым десинхронизмом, приобретает актуальность изучения влияния светового десинхронизма (темновой депривации) на динамику массы тела и уровня белка Клото в сыворотке крови животных. Ранее в исследованиях на самцах крыс было показано, что длительная темновая депривация сопровождается статистически значимым уменьшением содержания в сыворотке крови

белка Клото и эндогенного мелатонина, при этом метаболические нарушения сопровождаются колебаниями динамики и темпа прироста массы тела у животных, экзогенный мелатонин способствовал нивелированию перечисленных нарушений [6]. С учетом полового диморфизма многих физиологических процессов представляет интерес изучение влияния экзогенного мелатонина на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у половозрелых самок крыс, подвергшихся длительной темновой депривации.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности влияния экзогенного мелатонина на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у половозрелых самок крыс, подвергшихся длительной темновой депривации.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на 49 беспородных белых крысах самках 4-месячного возраста (питомник филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России) в соответствии с правилами лабораторной практики РФ (ГОСТ 33044-2014). Эксперименты и содержание животных осуществляли с учетом требований Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ОВО ВолгГМУ Минздрава России (справка от 25.11.2022 № 2022/164).

Крысы были разделены на 3 группы: 1-я группа – негативный контроль ($n = 17$), животные содержались при фиксированном свето-темновом режиме (12/12 часов); 2-я группа – позитивный контроль ($n = 17$) и 3-я группа – опытная ($n = 15$) – содержались при постоянном искусственном освещении (24 часа, 300 Люкс) в течение 30 дней. По окончании периода темновой депривации животные 2-й и 3-й групп содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом свето-темновом режиме, при этом крысы 3-й опытной группы получали внутривенно через зонд мелатонин (Мелатонин-С3, 3 мг, Северная Звезда НАО, Россия) в эффективной экспериментальной дозе 0,3 мг/кг [3] в виде взвеси в 2%-й крахмальной слизи в объеме 20 мл/кг в течение 14 суток (ежедневно, однократно в одно и то же время, 20.00 МСК) [2]. Животные контрольных групп в течение 14 суток получали по аналогичной схеме 2%-ю крахмальную слизь в эквивалентном объеме. На протяжении всего исследования животные контрольных и опытной групп имели свободный доступ к воде и пище (полнорационный гранулированный комбикорм).

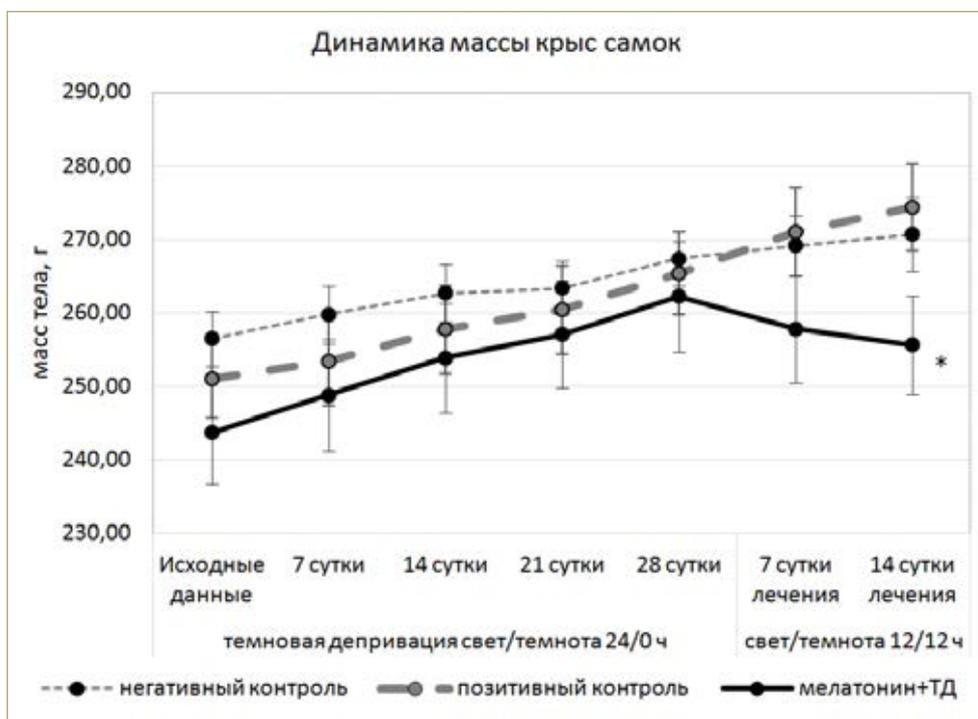
В ходе исследования каждые 7 сут. определялась динамика массы тела животных (г), оценивался темп прироста массы в % и $\Delta\%$. Забор крови для определения концентрации мелатонина, белка Клото осуществляли из брюшной аорты крыс после наркотизации путем однократного внутривенного введения хлоралгидрата (400 мг/кг) в воде очищенной в объеме 10 мл/кг. После забора крови животных подвергали эвтаназии путем декапитации с помощью гильотины (ООО «Открытая наука», Москва, Россия). В сыворотке крови определяли концентрацию мелатонина, белка Клото с помощью автоматического микропланшетного фотометра Sunrise TS4TECAN (Tecan Austria GmbH, Австрия) и набора реактивов ELISA Kit For Melatonin (MT), ELISA Kit for Klotho (KL) производства CLOUD-CLONE CORP (США).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью программы GraphPad Prism 8.0 (США) с использованием рангового однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с апостериорным критерием Данна. Для определения нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Статистически значимыми считали различия при уровне статистической значимости ниже 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе негативного контроля в течение 6 недель исследования выявлена положительная динамика прироста массы тела. В начале эксперимента масса тела животных из группы негативного контроля составила в среднем $(256,47 \pm 3,71)$ г, на 7-е сут. исследования масса тела контрольных животных возросла на 1,3 %, на 14-е сут. – на 0,3 % по отношению к предыдущему измерению. На 28-е сутки отмечался рост массы тела контрольных животных на 1,5 %. На 5–6-й неделе эксперимента прирост массы тела был стабильным равномерным в диапазоне 0,6–0,7 % (рис. 1, 2). Была выявлена также положительная динамика массы тела в $\Delta\%$ по отношению к исходному значению в течение всего исследования в группе негативного контроля (рис. 3).

Масса тела животных в начале эксперимента в группе позитивного контроля и опытной составила $(251,06 \pm 4,29)$ и $(243,73 \pm 5,92)$ г соответственно. На 7-е сут. эксперимента был выявлен прирост массы тела у животных в группе позитивного контроля и опытной на 0,94 и 2,1 % соответственно. В течение исследования у животных данных групп отмечались колебания динамики массы тела и темп ее прироста был неравномерный вплоть до регистрации отрицательных значений (преимущественно в опытной группе).



* $p < 0,05$ – по отношению к показателю группы животных негативного контроля (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна).

Рис. 1. Влияние мелатонина на динамику массы беспородных белых крыс-самок с ускоренным старением, вызванным 30-дневной темновой депривацией (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm m$

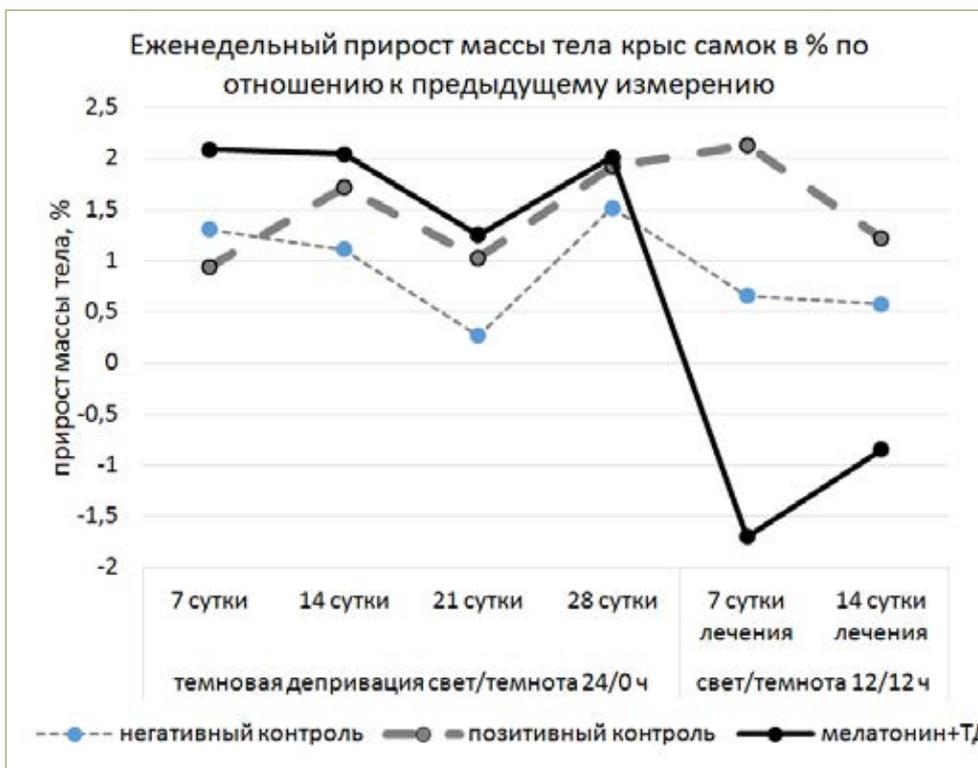


Рис. 2. Влияние мелатонина на темп прироста массы тела у беспородных белых крыс-самок с ускоренным старением, вызванным 30-дневной темновой депривацией (свето-темновой цикл 24/0 ч)

На 21-е сут. эксперимента у животных на фоне темновой депривации выявлено снижение темпа прироста массы тела (1,02 и 1,25 %, группы позитивного контроля и опытная соответственно) по сравнению с показателем крыс из группы негативного контроля, однако различия не были статистически значимыми. По окончании темновой депривации на 28-е сутки темп прироста массы тела

у крыс группы позитивного контроля и опытной составил 1,92 и 2,02 % соответственно. На фоне приема мелатонина на 7-е сутки после окончания темновой депривации темп прироста массы тела животных опытной группы приобрел отрицательные значения и составил 1,7 %, на 14-е сут. – 0,85%; также было выявлено снижение массы тела на 1,7 и 2,5% на 7 и 14 сут. соответственно.

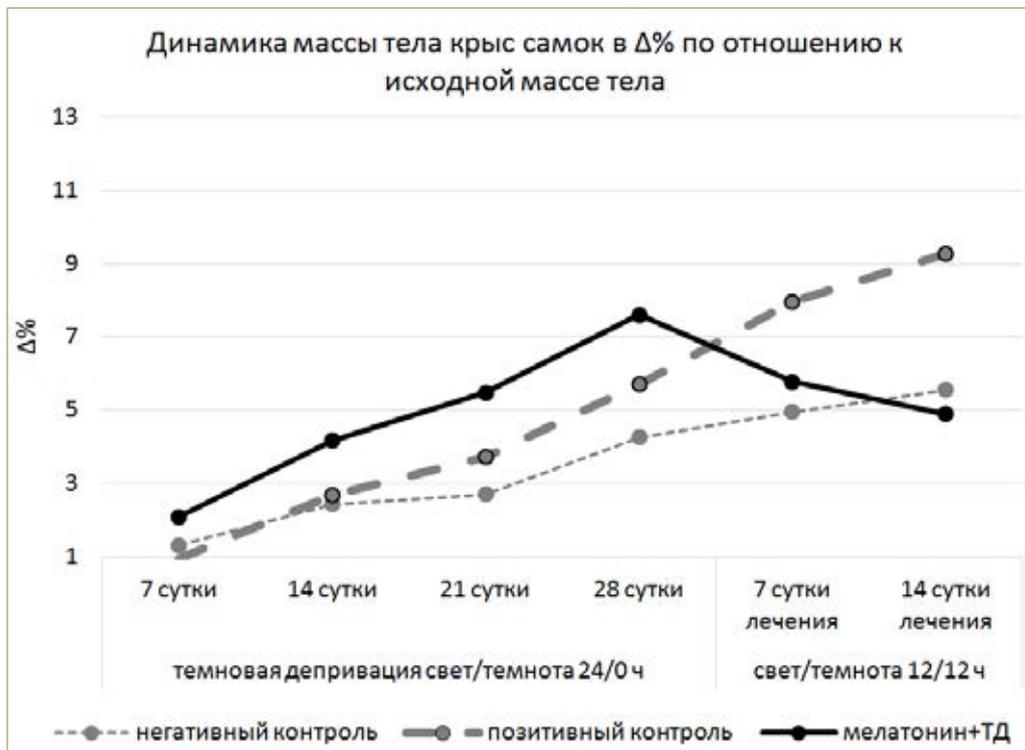


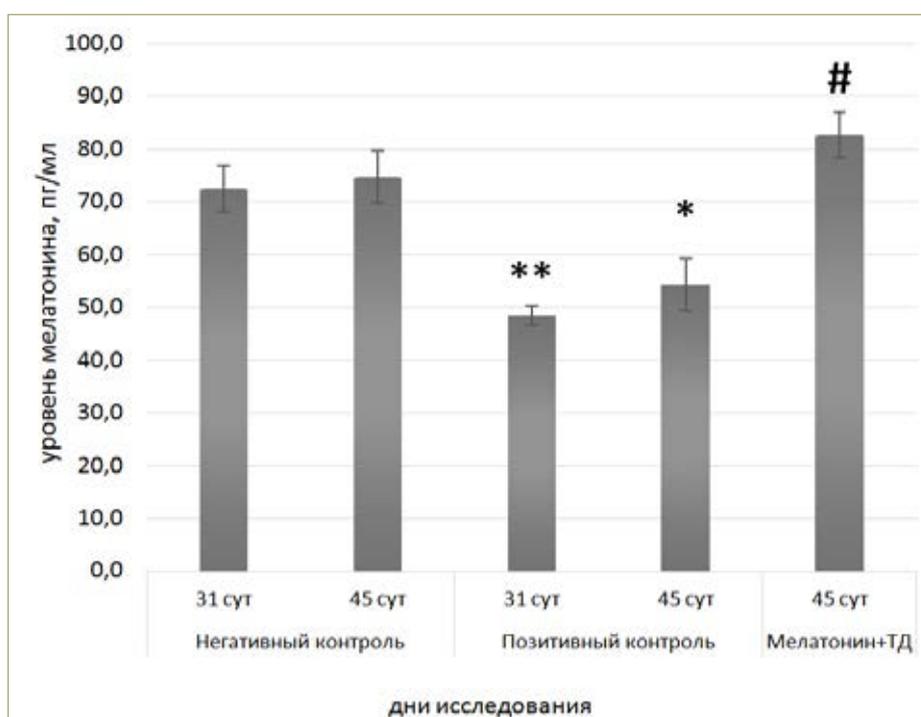
Рис. 3. Влияние мелатонина на относительный темп прироста массы тела у беспородных белых крыс-самок с ускоренным старением, вызванным 30-дневной темновой депривацией (свето-темновой цикл 24/0 ч)

У животных из группы позитивного контроля уровень мелатонина был статистически значимо меньше, чем показатели крыс из группы негативного контроля на 31-е сутки – на 30,9 %, на 45-е сутки – на 27,2 % (рис. 4). У крыс опытной группы уровень мелатонина в крови был выше, чем показатель животных позитивного контроля на 64,9 %.

Темновая депривация в течение 30 суток сопровождалась статистически значимым снижением уровня белка Клото в крови животных группы позитивного контроля – в 1,5 раза по отношению к аналогичному показателю группы негативного контроля. Через 14 суток после отмены темновой депривации у крыс данной группы отмечалось увеличение уровня белка Клото в сыворотке крови в 1,07 раза по сравнению с предыдущим измерением показателя, однако не достигал уровня группы негативного контроля. Повышение уровня белка Клото у животных позитивного контроля через 14 суток после окончания темновой депривации указывает на тенденцию к частичной компенсации наруше-

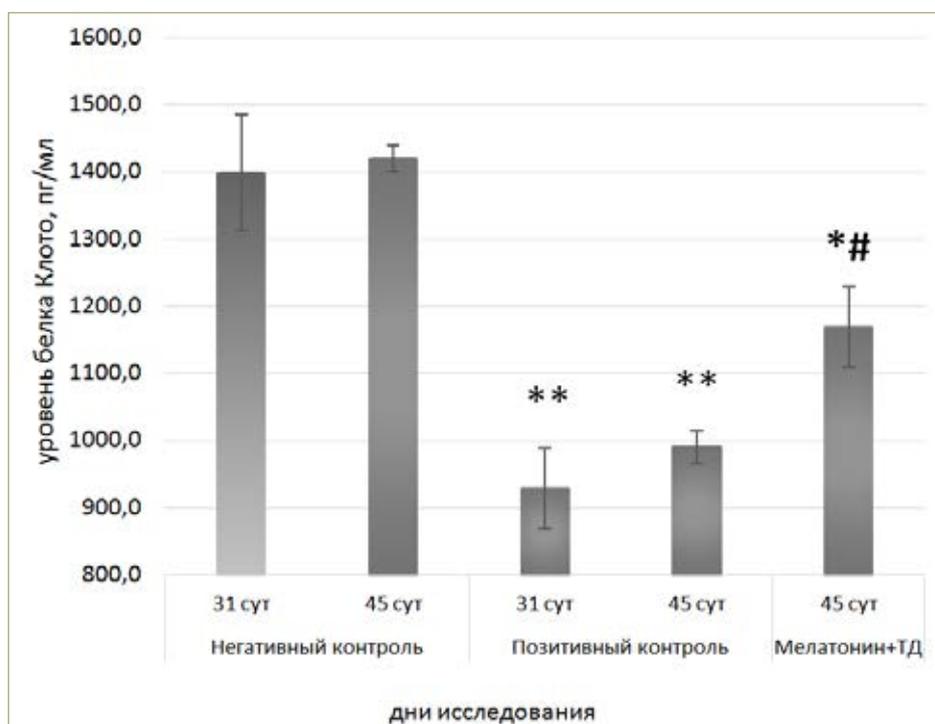
ний, вызванных световым десинхронозом. У животных в опытной группе, получавших после отмены темновой депривации 14-дневным курсом экзогенный мелатонин, уровень белка Клото был выше, по сравнению с показателем животных позитивного контроля (рис. 5).

Таким образом, отсутствие смены световой и темновой фаз приводило к снижению выработки мелатонина и уровня белка Клото в сыворотке крови у половозрелых самок крыс, что сопоставимо с данными, полученными ранее в экспериментах на самцах крыс [6]. Снижение уровня мелатонина, участвующего в регуляции цикла голод/насыщение сопровождалось ростом массы тела экспериментальных животных. Мелатонин оказывает положительное влияние на углеводный и липидный обмен, что сопровождается снижением массы тела и прироста веса при его экзогенном введении [7]. У животных, получавших лечебным курсом мелатонин, высокие значения уровня белка Клото сочетались со снижением массы тела.



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по отношению к показателю группы животных негативного контроля; # $p < 0,05$ – по отношению к показателю группы животных позитивного контроля (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна).

Рис. 4. Влияние 30-дневной темновой депривации на уровень мелатонина в сыворотке крови беспородных белых крыс-самок (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm t$



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – по отношению к показателю группы животных негативного контроля; # $p < 0,05$ – по отношению к показателю группы животных позитивного контроля (ранговый однофакторный анализ Краскела – Уоллиса, критерий Данна).

Рис. 5. Влияние 30-дневной темновой депривации на уровень белка Клото в сыворотке крови беспородных белых крыс-самок без лечения и на фоне лечения мелатонином (свето-темновой цикл 24/0 ч), $M \pm t$

Данный факт соотносится с результатами, полученными в клинических исследованиях, в которых было показано, что у пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа, абдоминальное ожирение сопряжено со значительным уменьшением содержания белка Клото [8]. Введение мелатонина способствует частичному восстановлению уровня белка Клото у животных [9]. Как и в ранее полученных данных на самцах крыс, мелатонин оказывал протективное влияние на физиологический статус половозрелых самок крыс, что выражалось в увеличении уровня белка Клото и восстановлении уровня мелатонина в сыворотке крови животных, а также снижении массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Световой десинхроноз, вызванный 30-суточной темновой депривацией, оказывает негативное воздействие на физиологическое состояние организма животных. Постоянное освещение приводит к снижению уровня белка Клото, которое является маркером преждевременного старения; снижению уровня мелатонина, колебаниям темпа прироста массы тела у половозрелых самок крыс. Экзогенный мелатонин способствовал увеличению уровня белка Клото и восстановлению уровня мелатонина в сыворотке крови животных, а также снижению массы тела, что указывает на его протективное влияние на состояние животных с ускоренным старением, вызванным темновой депривацией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Росстат изучил рацион россиян: Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761> (дата обращения: 01.09.2023).
2. Заболеваемость населения по основным классам болезней: Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 01.09.2023).
3. Давыдов В.В., Медведев Д.В., Шодиев Д.Р., Некрасова М.С. Влияние нарушения светового режима на липидный обмен и функциональные показатели у интактных крыс и животных с алиментарным ожирением. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2017;2:175–184. doi: 10.23888/HMJ20172175-184.
4. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A. et al. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *BioMed research international*. 2018;2018:5171945. doi: 10.1155/2018/5171945.
5. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. Белок Клото – универсальный регулятор физиологических процессов в организме. *Успехи физиологических наук*. 2020;51(2):88–104. doi: 10.31857/S0301179820020083.
6. Кондакова Л.И., Багметова В.В., Сиротенко В.С., Доница А.Д. Влияние мелатонина на динамику массы

тела и уровень белка Клото в крови у животных с преждевременным старением, вызванным темновой депривацией. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(4):110–117. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117.

7. Смирнова В.О., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. и др. Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения в коррекции симптомов метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2016;6(134):61–67. doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-61-67.

8. Тимошенко О.В., Стахнева Е.М., Рагино Ю.И., Никитин Ю.П. Белок Клото в крови у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и его ассоциации с кардиометаболическими факторами риска. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;2:21–27. doi: 10.18699/SSMJ20210203.

9. Delpino F.M., Figueiredo L.M. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021;91–92:111399. doi: 10.1016/j.nut.2021.111399.

REFERENCES

1. Rosstat studied the diet of Russians: Federal State Statistics Service. (In Russ.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/70761> (accessed: 01.09.2023).
2. Population incidence by major disease classes: Federal State Statistics Service. (In Russ.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (accessed: 01.09.2023).
3. Davydov V.V., Medvedev D.V., Shodiev D.R., Nekrasova M.S. effect of light regimes violations on lipid metabolism in intact rats and animals with alimentary obesity. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium*. 2017;2:175–184. (In Russ.) doi: 10.23888/HMJ20172175-184.
4. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A. et al. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *BioMed research international*. 2018;2018:5171945. doi: 10.1155/2018/5171945.
5. Nesterova A.A., Glinka E.Yu., Tyurenkov I.N., Perfilova V.N. Protein Klotho – universal regulator of physiological processes in the organism. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Progress in physiological science*. 2020;51(2):88–104. (In Russ.) doi: 10.31857/S0301179820020083.
6. Kondakova L.I., Bagmetova V.V., Sirotenko V.S., Donika A.D. The effect of melatonin on the dynamics of body weight and the level of Klotho protein in the blood of animals with premature aging caused 110 by dark deprivation. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2022;19(4):110–117. (In Russ.) doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-110-117.
7. Smirnova V.O., Barykina I.N., Salasyuk A.S. et al. Slow release melatonin in metabolic syndrome symptoms correction. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;6(134):61–67. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2016-6-61-67.
8. Timoshchenko O.V., Stahneva E.M., Ragino Yu.I., Nikitin Yu.P. Klotho protein in men with type 2 diabetes

mellitus blood and its association with cardiometabolic risk factors. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;2:21–27. (In Russ.) doi: 10.18699/SSMJ20210203.

9. Delpino F.M., Figueiredo L.M. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021;91–92:111399. doi: 10.1016/j.nut.2021.111399.

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

Информация об авторах

Лариса Игоревна Кондакова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ larisakondakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>,

Любовь Ивановна Бугаева – доктор биологических наук, старший научный сотрудник по специальности «токсикология», заведующий лабораторией токсикологии, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; li_bugaeva@mail.ru

Виктория Владимировна Багметова – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории синтеза инновационных лекарственных средств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытным производством Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия; vvbagmetova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4861-0217>

Виктор Сергеевич Сиротенко – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; sirotenko.viktor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2249-020X>

Татьяна Семеновна Смирнова – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; tssmirnova2013@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 09.09.2023; одобрена после рецензирования 02.06.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Larisa I. Kondakova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ larisakondakova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9028-2993>

Lyubov I. Bugaeva – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher in the specialty “Toxicology”, Head of the Laboratory of Toxicology, Scientific Center for Innovative Medicinal Products with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; li_bugaeva@mail.ru

Victoria V. Bagmetova – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Synthesis of Innovative Medicines of the Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; vvbagmetova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4861-0217>

Viktor S. Sirotenko – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; sirotenko.viktor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2249-020X>

Tatyana S. Smirnova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; tssmirnova2013@yandex.ru

The article was submitted 09.09.2023; approved after reviewing 02.06.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Возможность идентификации 1H-индолиламиния трифторацетатов с противомикробным действием методом масс-спектрометрии

И.С. Степаненко¹✉, С.А. Ямашкин², Л.В. Михайлова¹, А.С. Тимофеева¹,
А.Н. Ахмедов¹, Т.Н. Платкова³

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Мордовский государственный педагогический университет имени М. Е. Евсевьева, Саранск, Россия

³ Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия

Аннотация. В настоящем исследовании предложен удобный подход к идентификации серии новых замещенных 1H-индол-5,6-иламиния трифторацетатов с противомикробным действием на основании данных масс-спектров, полученных с использованием прямого ввода в ионный источник при повышенной температуре, когда соли разлагаются с выбросом противоионов: кислоты и органических оснований – замещенных 1H-индолиламинов. По наличию в спектрах сигналов ионов с m/z 69, 45, 28 судят о том, что соли образованы трифторуксусной кислотой. Используя имеющиеся литературные данные по масс-спектрометрии замещенных индолов, ароматических аминов, карбоновых кислот составлены и обсуждены обоснованные схемы распада молекулярных ионов органических оснований – 1H-индолиламинов, в которых даны механизм образования, строение фрагментных ионов, возникающих в условиях электронной ионизации. Выявленные общие, а также индивидуальные для отдельных представителей с определенным характером и местом замещения в индольном бицикле закономерности поведения в условиях масс-спектральной съемки ионрадикалов 1H-индолиламинов дают возможность судить об их строении и в целом о строении 1H-индолиламиния трифторацетатов. Примененный в работе подход можно также использовать для доказательства соединений подобной группы на основании анализа их масс-спектров.

Ключевые слова: замещенные 1H-индол-5,6-иламины, трифторуксусная кислота, 1H-индол-5,6-иламиния трифторацетаты, противомикробное действие, масс-спектральный метод

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-161-167>

Possibility of identifying 1H-indolylaminium trifluoroacetates with antimicrobial activity by mass spectrometry

I.S. Stepanenko¹✉, S.A. Yamashkin², L.V. Mikhailova¹, A.S. Timofeeva¹,
A.N. Akhmedov¹, T.N. Platkova³

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Mordovian State Pedagogical University named after M. E. Evseviev, Saransk, Russia

³ N. P. Ogarev Mordovian State University, Saransk, Russia

Abstract. The present study proposes a convenient approach to identify a series of novel substituted 1H-indol-5,6-ylaminium trifluoroacetates with antimicrobial activity based on mass spectral data obtained using direct injection into an ion source at an elevated temperature when the salts decompose with the release of counterions: acids and organic bases – substituted 1H-indolylamines. By the presence of ions with m/z 69, 45, 28, 17 in the spectra, it is judged that the salts are formed by trifluoroacetic acid. Using the available literature data on the mass spectrometry of substituted indoles, aromatic amines, and carboxylic acids, substantiated schemes for the decomposition of molecular ions of organic bases, 1H-indolylamines, are compiled and discussed, in which the mechanism of formation and the structure of fragment ions arising under electron ionization conditions are given. The revealed general, as well as individual for individual representatives with a certain character and place of substitution in the indole bicycle, patterns of behavior of 1H-indolylamine radical ions under conditions of high-temperature mass spectral imaging make it possible to judge their structure and, in general, the structure of 1H-indolylamine trifluoroacetates. The approach used in this work can also be used to prove compounds of a similar group based on the analysis of their mass spectra.

Keywords: substituted 1H-indol-5,6-ylamines, trifluoroacetic acid, 1H-indol-5,6-ylaminium trifluoroacetates, antimicrobial activity, mass spectral method

Осуществляя целенаправленный поиск новых биологически активных соединений, авторы работы [1, 2] на основе 1H-индол-5,6-иламинов 1–9 получили раствори-

мые в воде трифторметилсодержащие производные индола – 1H-индол-5,6-иламиния трифторацетаты 10–18 с ярко выраженной противомикробной активностью (рис. 1).

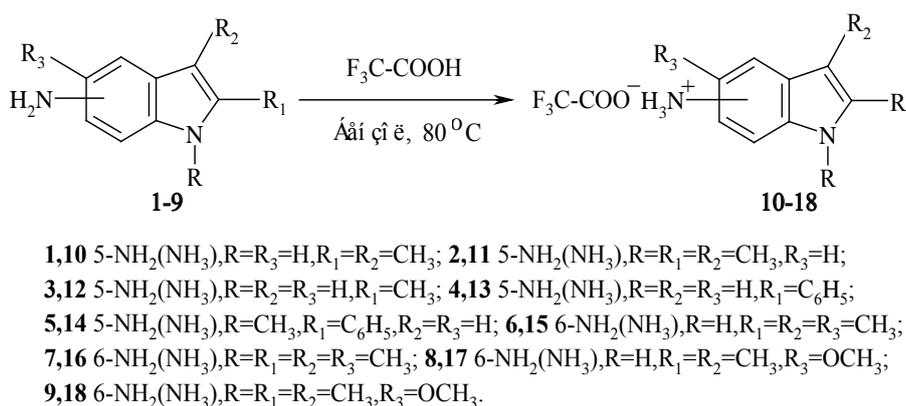


Рис. 1. Схема получения индолиламиния трифторацетатов 10–18 из индолиламинов 1–9

Все полученные соединения, обладая противомикробным действием, превышающий активность препарата сравнения – диоксидина, способны подавлять рост исследуемых тест-штаммов микроорганизмов в различных минимальных подавляющих концентрациях. В качестве доказательства строения полученных солей 10–18, помимо проанализированных спектров ЯМР (¹H, ¹⁹F), УФ-спектров, результатов элементного анализа, были приведены не интерпретированные цифровые версии спектральных характеристик поведения их в условиях электронной ионизации. Однако даже первичная расшифровка масс-спектров позволяет сделать следующие предварительные выводы о соединении: установить истинную молекулярную массу анализируемого соединения, предположить число атомов азота в молекуле («азотное правило»), установить приблизительное число атомов углерода в составе изучаемой молекулы. На основании полученных результатов делается предварительная оценка качественного и количественного брутто-состава исследуемого соединения. В условиях электронной ионизации молекулы приобретают избыточную энергию, которая вызывает деструкцию образующегося молекулярного иона [M]⁺ с образованием осколочных (фрагментных) и перегруппировочных ионов, характеризующих структуру изучаемого соединения [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Интерпретация цифровых версий масс-спектров соединений 10–18 с предложением схем распада, в которых обоснованно предлагается механизм образования и строение фрагментных ионов, возникающих в условиях высокотемпературной электронной ионизации. При этом проводится выявление общих, а также индивидуальных для отдельных представителей в зависимости от места и характера замещения в индольной структуре закономерностей поведения в условиях электронной ионизации 1H-индолиламиния трифторацетатов, подтверждающих их строение. Составление масс-спектральных схем распада 1H-индолиламиния

трифторацетатов осуществляется аргументированно на основании имеющихся литературных данных по масс-спектральному распаду замещенных индолов, ароматических аминов, карбоновых кислот.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Масс-спектры 1H-индолиламиния трифторацетатов 10–18 зарегистрированы на масс-спектрометре «Finnigan MAT INCOS-50» методом прямого ввода соединений в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ и повышенной температуре, при которой соли разлагаются с выбросом противоионов: солеобразующей кислоты и органического основания, как это описано при исследовании бипиридиниевых солей в работе [4]. В этих условиях в масс-спектрах фиксируются сигналы молекулярных ионов кислоты, соответствующего основания и их фрагментные ионы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Масс-спектры высокотемпературной электронной ионизации для всех исследованных трифторацетатов 10–18 характеризуются пиками максимальной интенсивности ионов Ф(1–9), m/z которых соответствуют молекулярным ионам 1H-индолиламинов 1–9, что свидетельствует об их участии в образовании солей (рис. 2).

Участие же в построении соединений 10–18 трифторуксусной кислоты подтверждается наличием в масс-спектрах характерных для ее распада сигналов фрагментных частиц с m/z 69(F₃C⁺), 45(HOOC⁺), 28(CO⁺) –молекулярный ион трифторуксусной кислоты в условиях высокотемпературной электронной ионизации не стабилен и его сигнал в масс-спектрах не обнаруживается. Сигналы частиц с m/z 45 и 28 в масс-спектрах тригалогеноуксусных кислот (например, трихлоруксусной кислоты) являются характеристическими [5].

Полученные данные по характеристическим сигналам ионов в масс-спектрах 1H-индол-5-,6-иламиния трифторацетатов 10–18 приведены в табл.

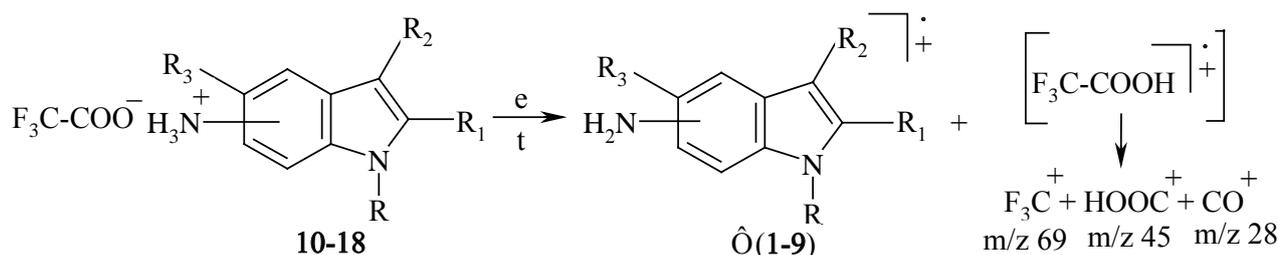


Рис. 2. Схема первичного распада индолиламина трифторацетатов 10–18 в условиях высокотемпературной электронной ионизации

Значения характеристических ионов в масс-спектрах соединений 10–18

1H-индол-5-,6-иламина трифторацетаты						
Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, %)						
№ соединения	**M ⁺ (Ф)	*[M-1] ⁺ (Ф ₁ , Ф ₅)	*[M-15] ⁺ (Ф ₂ , Ф ₅ , Ф ₈)	m/z 69***	m/z 45***	m/z 28***
10	160 (100)	159 (77)	145 (35)	(23)	(30)	(33)
11	174 (100)	173 (82)	159 (48)	(30)	(35)	(35)
12	146 (100)	145 (87)	–	(16)	(20)	(19)
13	208 (100)	207 (15)	–	(16)	(19)	(27)
14	222 (90)	221 (38)	207 (9)	(22)	(24)	(9)
15	174 (100)	173 (88)	159 (30)	(54)	(74)	(55)
16	188 (100)	187 (71)	173 (39)	(44)	(79)	(61)
17	190 (100)	–	175 (96)	(21)	(24)	(11)
18	204 (100)	203 (7)	189 (74)	(12)	(12)	(8)

1H-индол-5-,6-иламина трифторацетаты						
Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, %)						
№ соединения	*[M-28] ⁺ (Ф ₃)	*[M-1-27] ⁺ (Ф ₆)	*[M-15-27] ⁺ (Ф ₆)	*[M-15-28] ⁺ (Ф ₉)	*[M-42] ⁺ (Ф ₄)	*[M-104] ⁺ (Ф ₇)
10	132 (8)	–	–	–	–	–
11	146 (8)	–	–	–	–	–
12	118 (10)	–	–	–	104 (5)	–
13	180 (116)		–	–	–	104 (25)
14	194 (5)	–	180 (9)	–	–	–
15	–	–	–	–	–	–
16	–	–	–	–	–	–
17	–	–	–	147 (70)	–	–
18	–	–	–	161 (47)	–	–

* Фрагментные ионы диссоциативной электронной ионизации 1H-индол-5-,6-иламинов 1–9.

** Молекулярные ионы 1H-индол-5-,6-иламинов 1–9.

*** Фрагментные ионы диссоциативной электронной ионизации CF₃COOH.

Основными сигналами с высокой интенсивностью после пиков молекулярных ионов Ф (1–9) в масс-спектрах соединений 10, 11, 12, 16, 17 являются сигналы фрагментных ионов Ф₁ с m/z [M-1]⁺ и Ф₂ с m/z [M-15]⁺, что свидетельствует о параллельном элиминировании от молекулярных ионов атома водорода и метильного радикала (рис. 3).

Такие превращения в условиях электронной ионизации характерны для метилзамещенных в пиррольном кольце индолов [6]. При этом происходит расширение пятичленного цикла в молекуле индола до шестичленного кольца с образованием ионов хинолиния. Следовательно, соединения 10, 11, 16, 17, в масс-спектрах которых имеются интенсивные сигналы

ионов Φ с m/z 160(1), 174(2), 174(6), 188(7), Φ_1 с m/z 159(1), 173(2), 173(6), 187(7), Φ_2 с m/z 145(1), 159(2), 159(6), 173(7), однозначно являют-

ся трифторацетатами производных 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-1H-индол-5- и 2,3,5-триметил-, 1,2,3,5-тетраметил-1H-индолов.

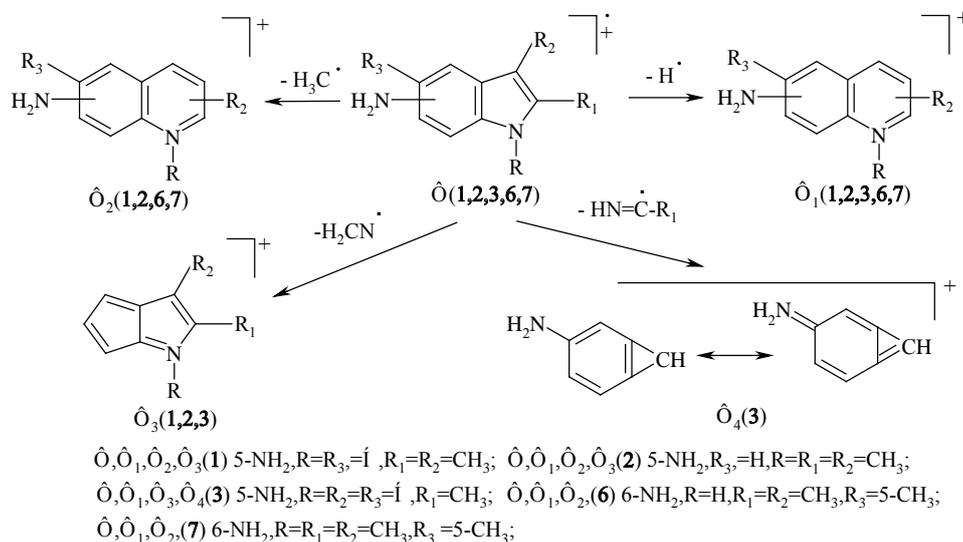


Рис. 3. Схема распада ионов $\Phi(1-3, 6, 7)$ в условиях электронной ионизации

Масс-спектр соединения **12** характеризуется наличием сигналов ионов Φ с m/z 146(3), Φ_1 с m/z 145(3), Φ_5 с m/z 104(3) и отсутствием сигнала иона Φ_2 в отличие от спектров соединений **10, 11, 16, 17**. Это свидетельствует о том, что соль **12** образована производным монометилзамещенного в пиррольном кольце индола (2- или 3-метил-1H-индола). Сигнал фрагментного иона $\Phi_5(3)$ в спектре соли **12** дает возможность определения места расположения метильной группы в пиррольном кольце. Образование этого иона возможно только при деструкции пиррольного фрагмента молекулярного иона $\Phi(3)$ производного 2-метилиндола путем элиминирования иминоэтанильного радикала [HN = C-CH₃].

В масс-спектрах солей **10, 11, 12** также проявляются сигналы фрагментных ионов Φ_3 (предположительно структуры циклопента[b]пиррилия) с m/z 132(1), 146(2), 118(3), которые соответствуют элиминированию от молекулярных ионов $\Phi(1, 2, 3)$ частицы CH₂N с массовым числом 28, что свидетельствует об 1H-индолиламинной структуре оснований. Подобная деструкция характерна для аминобензольного кольца ароматических аминов [7; 8]. Следовательно, ионы $\Phi(1, 2, 3)$ являются молекулярными ионами 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-, 2-метил-1H-индол-5-иламинов, а соединения **10, 11, 12** их трифторацетатами.

Масс-спектры соединений **15, 16** менее информативны из-за отсутствия сигналов фрагментных ионов $\Phi_3(6,7)$, которые по аналогии с соединениями **10, 11, 12** должны бы иметь место. По-видимому, фрагментация молекулярных ионов $\Phi(6, 7)$ при участии

бензольного цикла в случае орто-расположенных метильной- и аминогрупп путем элиминирования метанимидильного радикала с возможным образованием соответствующих ионов метилциклопента[b]пиррилия не реализуется.

В масс-спектрах соединений **13, 14** характерными являются сигналы молекулярных ионов $\Phi(4, 5)$ соединений **4, 5** с m/z 208(4), 222(5), фрагментных ионов Φ_5 с m/z 207(4, 5), Φ_6 с m/z 180(4, 5) и Φ_7 с m/z 104(4). Наличие в спектре соли **13** сигнала фрагментного иона Φ_7 с m/z 104 (аналогия с солью **12**) свидетельствует о том, что в образовании ее молекулы принимает участие 2-фенил-1H-индолиламин. Перегруппировочный ион Φ_7 предположительно структуры бицикло[4.1.0]гепта-1,3,5-триенил-3-иламина, стабилизированный за счет наличия резонансной формы иона бицикло[4.1.0]гепта-1,4,6-триен-3-иминия, возникает за счет деструкции 2-фенилпиррольного кольца в молекулярном ионе $\Phi(4)$ путем элиминирования иминофенилметанильного радикала [HN = C-C₆H₅] (рис. 4).

Как уже отмечалось в случае соединения **3**, такая фрагментация характерна для β -незамещенных индолов. Сигнал фрагментного иона Φ_5 с m/z 207(4, 5) в масс-спектре как соединения **4**, так и **5** следует объяснить элиминированием атома водорода от молекулярного иона $\Phi(4)$ и метильного радикала от $\Phi(5)$. Наличие в масс-спектрах солей **13, 14** сигнала фрагментного иона $\Phi_6(4, 5)$ с m/z 180 дает возможность судить о характерной для производных 2-фенил-1H-индола перегруппировке иона Φ_5 с потерей молекулы цианистого водорода [6], что подтверждают

соединения **4, 5** как производные 2-фенил- и 1-метил-2-фенил-1Н-индолы. Сигналы фрагментных ионов $\Phi_3(4, 5)$ с m/z 180(4), 194(5) в спектрах солей **13, 14** отвечают элиминированию от молекулярных ионов $\Phi(4, 5)$ частицы CH_2N с массовым числом 28 и дают возможность свидетельствовать о том, что $\Phi(4, 5)$ являются молекулярными ионами 2-фенил- и 1-метил-2-фенил-1Н-индол-5-иламинов, а соединения **13, 14** их трифторацетатами.

В масс-спектрах соединений **17, 18** наряду с сигналами молекулярных ионов $\Phi(8)$ с m/z 190, $\Phi(9)$ с m/z 204 с максимальной интенсивностью проявляются также высокоинтенсивные сигналы фрагментных ионов $\Phi_2(8)$ с m/z 175, $\Phi_2(9)$ с m/z 189, соответствующие по массовому числу элиминированию метильного радикала от молекулярных ионов. Это свидетельствует о том, что соединения **8, 9** являются 2,3-диметилированными индольными структурами (рис. 5).

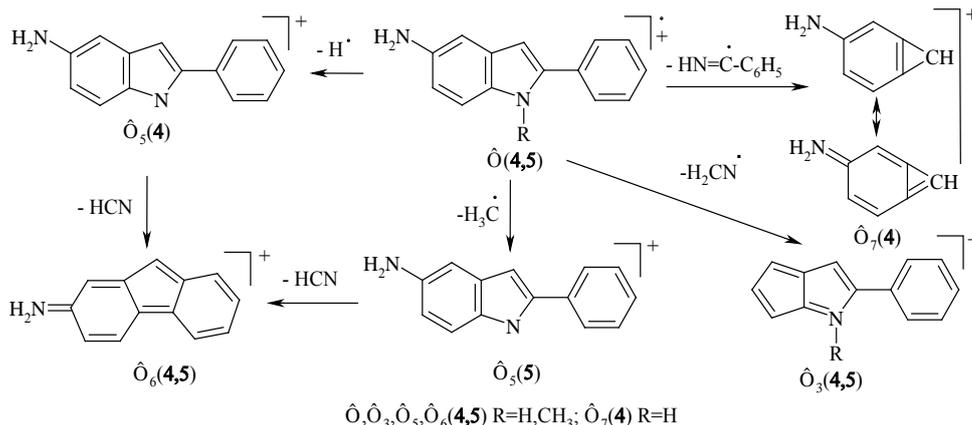


Рис. 4. Схема распада ионов $\Phi(4, 5)$ в условиях электронной ионизации

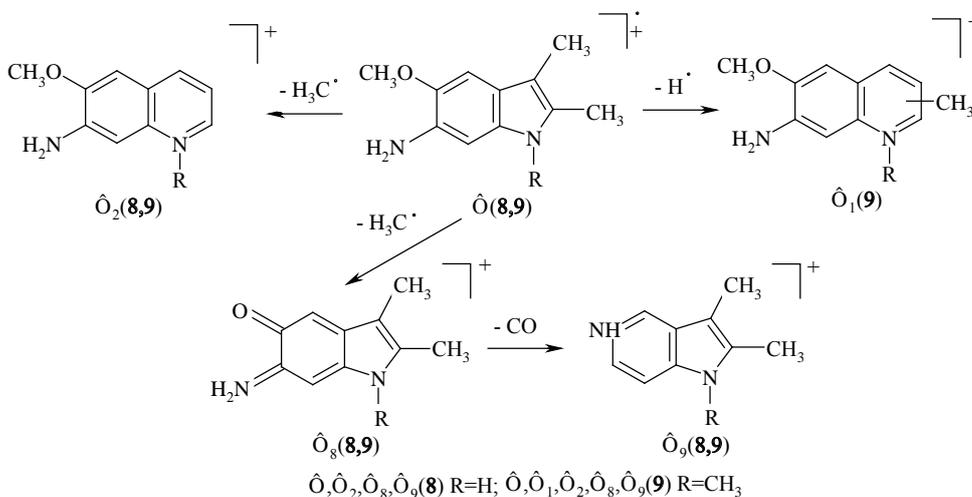


Рис. 5. Схема распада ионов $\Phi(8, 9)$ в условиях электронной ионизации

Однако значительно более высокие значения относительных интенсивностей фрагментных ионов $\Phi_2(8, 9)$ к молекулярному иону (в среднем ~85 %) по сравнению с относительными интенсивностями таких же ионов для выше рассмотренных полиметилированных индолов (в среднем ~38 %) дает возможность констатировать, что для молекулярных ионов $\Phi(8, 9)$ фрагментация с потерей метильного радикала протекает и по другому направлению. Об этом свидетельствует и наличие в их масс-спектрах сигналов фрагментных ионов $\Phi_3(8)$ с m/z 147, $\Phi_3(9)$ с m/z 161, предположи-

тельно представляющие структуры 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-иния, которые могут образоваться только перегруппировочным элиминированием молекулы оксида углерода от фрагментных ионов $\Phi_8(8, 9)$. При этом по интенсивности сигналов ионов Φ_9 (в среднем ~58%) можно судить о степени реализации этого направления распада. Такая фрагментация в условиях электронной ионизации характерна для соединений с орто-расположенными амино- и метоксильной группами в бензольном цикле [7]. Исходя из этого следует констатировать, что ионы

Ф(8, 9) являются молекулярными ионами 2,3-диметил-5-метокси- и 1,2,3-триметил-5-метокси-1*H*-индол-6-аминов 8, 9, а соединения 17, 18 их трифторацетатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при идентификации 1*H*-индол-5-,6-иламиния трифторацетатов с противомикробным действием возможно использование масс-спектрального метода, для проведения которого достаточно незначительного количества (2–3 мг) анализируемого вещества. Из картины масс-спектров солей 10–18 следует, что их высокотемпературная электронная ионизация протекает с образованием молекулярных ионов соответствующих органических оснований – 1*H*-индол-5-,6-иламинов и фрагментных частиц распада трифторуксусной кислоты с *m/z* 69, 45, 28, что свидетельствует о солях – трифторацетатах. Также по характеристикам сигналов (*m/z*, Iон.) фрагментных ионов в масс-спектрах и имеющимся литературным данным по масс-спектрометрии замещенных индолов, ароматических аминов, карбоновых кислот составлены и обсуждены обоснованные схемы распада молекулярных ионов органических оснований – 1*H*-индолиламинов, в которых даны механизм образования, строение фрагментных ионов, возникающих в условиях электронной ионизации. Выявленные общие, а также индивидуальные для отдельных представителей с определенным характером и местом замещения в индольном бицикле закономерности поведения в условиях масс-спектральной съемки ионрадикалов 1*H*-индолиламинов дают возможность судить об их строении, а, следовательно, в целом о строении замещенных 1*H*-индол-5-,6-иламиния трифторацетатов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Степаненко И.С., Ямашкин С.А., Батаршева А.А., Слостников Е.Д. Способ получения трифторацетатов замещенных 6-аминоиндолов, обладающих противомикробным действием. Патент РФ № 2019125299. Патентообладатель ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева». 2020. Бюл. № 15.
2. Ямашкин С.А., Степаненко И.С. Синтез и противомикробная активность *N*-(индол-5-ил)трифторацетамидов и трифторацетатов индол-5-иламиния, имеющих заместители в пиррольном цикле. Известия Академии наук. Серия химическая. 2022;5:1043–1049.
3. Лебедев А.Т., Заикин В.Г. Масс-спектрометрия органических соединений в начале XXI века. *Журнал аналитической химии*. 2008;63(12):1236–1264.

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

Информация об авторах

Ирина Семеновна Степаненко – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической микробиологии, главный внештатный специалист по медицинской микробиологии

4. Борисов Р.С., Закиров М.И., Овчаров М.В., Заикин В.Г. Исследование 1,1'-дизамещенных солей 4,4'-бипиридиния различными вариантами масс-спектрометрии. *Масс-спектрометрия*. 2013;10(1):19–24.

5. Васильев Е.С., Волков Н.Д., Карпов Г.В. и др. Особенности масс-спектрометрического анализа токсичных хлоруксусных кислот и пиридина. *Химическая безопасность*. 2019;3(S):78–88.

6. Хмельницкий Р.А. Масс-спектрометрия индольных соединений. *Химия гетероциклических соединений*. 1974;3:291–309.

7. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ТЕХНОСФЕРА. 2015. 704 с.

8. Ильиных Е.С., Ким Д.Г. Масс-спектрометрия в органической химии: учебное пособие. Челябинск: Издательский центр ЮУрГУ. 2016. 63 с.

REFERENCES

1. Stepanenko I.S., Yamashkin S.A., Batarshcheva A.A., Slastnikov E.D. Method of preparation of trifluoroacetates of substituted 6-aminoindoles having antimicrobial effect. Patent. RF № 2019125299. Patentee FGBOU VO "National Research Mordovian State University named after N. P. Ogarev". 2020, Bulletin No. 15. (In Russ.).
2. Yamashkin S.A., Stepanenko I.S. Synthesis and antimicrobial activity of *N*-(indol-5-yl)trifluoroacetamides and indol-5-ylaminium trifluoroacetates substituted in the pyrrole ring. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya = Russian Chemical Bulletin (Engl. Transl.)*. 2022;71(5):1043–1048. (In Russ.).
3. Lebedev A.T., Zaikin V.G. Mass-spectrometry of organic compounds in the beginning of XXI century (in Russian). *Zhurnal analiticheskoi khimii = Journal of Analytical Chemistry*. 2008;63(12):1236–1264. (In Russ.).
4. Borisov R.S., Zakirov M.I., Ovcharov M.V., Zaikin V.G. Study of 1,1'-disubstituted salts of 4,4'-bipyridinium by different variants of mass spectrometry. *Mass-spektrometriya = Mass Spectrometry*. 2013;10(1):19–24. (In Russ.).
5. Vasiliev E.S., Volkov N.D., Karpov G.V., Morozov I.I., Syromyatnikov A.G. Features of mass spectrometric analysis of toxic chloroacetic acids and pyridine. *Khimicheskaya bezopasnost' = Chemical Safety*. 2019;3(S):78–88. (In Russ.).
6. Khmel'nitsky R.A. Mass spectrometry of indole compounds. *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii = Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1974;3:291–309. (In Russ.).
7. Lebedev A.T. Mass spectrometry in organic chemistry. Edition of the second, revised and supplemented. Moscow, TECHNOSPHERE Publ., 2015. 704 p. (In Russ.).
8. Ilyinykh E.S., Kim D.G. Mass spectrometry in organic chemistry : textbook. Chelyabinsk, SUSU Publishing Center. 2016. 63 p. (In Russ.).

Комитета здравоохранения Волгоградской области, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ yamashk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5793-438X>

Семен Александрович Ямашкин – профессор, доктор химических наук, профессор кафедры химии, технологии и методики обучения, Мордовский государственный педагогический университет имени М. Е. Евсевьева, Саранск, Россия; yamashk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8601-2640>

Людмила Викторовна Михайлова – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; L.V.Vasilenko@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1432-048X>

Анна Самовна Тимофеева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; annapitersen@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7483-7245>

Альберт Нуриевич Ахмедов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии с курсом клинической микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ahmedovalbert@mail.ru <https://orcid.org/0009-0002-9768-8333>

Татьяна Николаевна Платкова – соискатель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института, Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Россия; platkovatatjana@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7925-127X>

Статья поступила в редакцию 07.02.2024; одобрена после рецензирования 24.05.2024; принята к публикации 06.09.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Irina S. Stepanenko – MD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology with a course in Clinical Microbiology, Chief Freelance Specialist in Medical Microbiology of the Volgograd Region Health Committee, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ yamashk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5793-438X>

Semyon A. Yamashkin – Professor, Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Chemistry, Technology and Teaching Methods, M. E. Evseviev Mordovian State Pedagogical University, Saransk, Russia; yamashk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8601-2640>

Lyudmila V. Mikhailova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology with a course in Clinical Microbiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; L.V.Vasilenko@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-1432-048X>

Anna S. Timofeeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology with a course in Clinical Microbiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; annapitersen@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7483-7245>

Albert N. Akhmedov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology with a course in Clinical Microbiology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ahmedovalbert@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9768-8333>

Tatyana N. Platkova – Candidate of the Department of Immunology, Microbiology and Virology of the Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk, Russia; platkovatatjana@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7925-127X>

The article was submitted 07.02.2024; approved after reviewing 24.05.2024; accepted for publication 06.09.2024.

Научная статья

УДК 616.36-002.2

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-168-172>

Лечение хронической HCV-инфекции у детей: проблемы и перспективы на региональном уровне

Кирилл Олегович Каплунов ✉, Иван Николаевич Шишиморов

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы лечения хронической формы вирусного гепатита С (ХВГС) у детей. Множество проблем рассматриваемого вопроса относятся как к скудности официальных статистических данных, так и к неоднозначности подходов терапии ХВГС у детей в нашей стране и за рубежом. Авторами показаны наиболее проблемные локусы с различных аспектов: со стороны эпидемиологии и клинических точек зрения – инфектологии, клинической фармакологии, а также предложены рациональные пути решения имеющихся проблем.

Ключевые слова: дети, вирус гепатита С, хронический вирусный гепатит С, лечение

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-168-172>

Treating chronic HCV infection in children: challenges and regional perspectives

Kirill O. Kaplunov ✉, Ivan N. Shishimorov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article discusses the treatment of chronic form of viral hepatitis C (HVGS) in children. Many problems of the issue under consideration relate to both the scarcity of official statistics and the ambiguity of approaches to the treatment of HVGS in children in our country and abroad. The authors show the most problematic loci from various aspects: from the side of epidemiology and clinical points of view - infectology, clinical pharmacology, and also proposed rational ways to solve existing problems.

Keywords: children, hepatitis C virus, chronic viral hepatitis C, treatment

Гепатит С входит в перечень социально значимых заболеваний, что обусловлено в том числе его тяжелыми осложнениями (Постановление Правительства Российской Федерации № 715 от 01.12.04 г.). Хроническое течение инфекции связано с развитием таких представляющих угрозу жизни состояний, как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Наиболее часто они формируются в течение весьма длительного времени, и своевременная противовирусная терапия (ПВТ) предупреждает их развитие. ЦП и ГЦК в детском возрасте встречается крайне редко. Однако у 4,5 % детей с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) все же регистрируются продвинутые стадии фиброза печени (F3–F4), а у 23 % – начальные стадии (F1–F2) [1]. Литературные данные указывают на то, что треть взрослых больных с ХВГС и выраженным фиброзом печени были инфицированы вирусным гепатитом С (ВГС) в раннем детстве [2, 3]. То есть дети с ХВГС, не получившие ПВТ, имеют вы-

сокий риск развития неблагоприятных отдаленных осложнений еще в молодом трудоспособном возрасте, которые могут привести не только к инвалидизации, но и к летальному исходу.

До недавнего времени детям уделялось недостаточно внимания, главным образом из-за более легкого течения ХВГС и отставания одобрения схем ПВТ в педиатрической практике. Проблемы в данном вопросе начинаются с отсутствия общедоступной официальной статистической информации, зачастую приходится оперировать ориентировочными, порой сильно различающимися данными статистики. Так, в мире около 13,2 млн детей в возрасте 1–15 лет инфицированы вирусом гепатита С (HCV), что в 8 раз превышает число детей, инфицированных ВИЧ [4]. По другим данным в детской популяции (от 1 года до 15 лет) насчитывается около 11 млн инфицированных, из них у 6 млн определяется репликация вируса [5, 6]. Согласно данным ВОЗ за 2022 год, Россия занимает шестое место в мире

© Каплунов К.О., Шишиморов И.Н., 2024

© Kaplunov K.O., Shishimorov I.N., 2024

(первое в Европе) и имеет около 150 тысяч инфицированных детей и подростков (Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection: policy brief. WHO, 2022).

Относительно эпидемиологической ситуации в нашей стране в открытых источниках Роспотребнадзора имеются данные за 2018 год, всего было зафиксировано 48012 случая ХВГС, из них дети и подростки в возрасте 0–17 лет – 426 человек (0,89 %) ¹. Более актуальные данные содержатся в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» [7]. Всего в 2022 г. зарегистрировано более 43,3 тыс. случаев ХВГ. В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает ХВГС, доля его составляет 78,1 % среди всех ХВГ. Заболеваемость ХВГС в 2022 г. превышала заболеваемость ХГВ в 3,6 раза и составила 23,23 на 100 тыс. населения. Среди детей до 17 лет в 2022 г. зарегистрировано 344 случая ХВГС (1,13 на 100 тыс. населения), наибольший удельный вес приходится на возрастную группу с 14 до 17 лет (35 %).

В статистическом сборнике Росстата за 2023 г. отсутствуют данные по хроническим формам вирусных гепатитов, наблюдалось 1,2 тысячи случаев всех форм вирусных гепатитов среди детей 0–14 лет, зарегистрированных в течение 2022 г. ²

Более полная эпидемиологическая картина складывается при анализе статистических данных по Волгоградской области. Согласно форме Федерального статистического наблюдения № 65 «Сведения о хронических вирусных гепатитах» по состоянию на 2023 г. зафиксировано 43 ребенка с ХВГС, двум из которых заболевание диагностировано впервые. При этом генотипирование ВГС осуществлено у 36 пациентов (83,7 %), в том числе генотип 1 – 26 больных (72,2 % от обследованных), генотип 2 – 2 (5,6 %), генотип 3 – 8 (22,2 %). Что касается ПВТ, данные из указанной региональной формы свидетельствуют о 24 пациентах, получивших терапию против ХВГС (55,8 % из всех наблюдаемых), из них 22 прошли лечение на основе схем с использованием противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), в том числе наивных пациентов – 18, 4 – с опытом лечения. Двое пациентов имели опыт интерферонотерапии (1 – наивный и 1 – неответчик на предшествующий курс). ПВТ планомерно завершена у 18 пациентов в связи с достижением устойчивого вирусологического ответа – УВО12 (75 %), 6 – продолжают терапию ПППД.

Анализируя статистические региональные данные, можно отметить несколько фактов. Во-первых, обращает на себя внимание скромный суммарный региональный показатель детей с ХВГС – 43 ребенка. На начало 2020 г. в Волгоградской области численность детского населения в возрасте до 18 лет составляла 476,3 тысячи человек ³. Если, взяв за образец вышеупомянутый доклад Роспотребнадзора за 2022 г., рассчитать относительные показатели детской заболеваемости ХВГС по отношению к взрослому контингенту больных, получается, что дети с установленным диагнозом составляют около 1 % от взрослых больных, что совпадает с актуальными данными американских специалистов. Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава профессор Владимир Чуланов в июле 2021 г. сообщил: «По расчетам многих исследователей, популяция людей, которые могли быть инфицированы, оценивается где-то в 5,7 млн человек». Таким образом, расчетная цифра детской заболеваемости – около 57 тыс. пациентов в масштабе страны. Зная детское население страны – около 32,86 млн человек, экстраполируя федеральные показатели на территориальные, пропорционально вычисляем ожидаемое региональное количество инфицированных детей – получаем около 830 потенциальных больных.

Во-вторых, молекулярно-генетическим обследованием не охвачено около 16 % пациентов, то есть гипотетически около 133 инфицированных детей из всех расчетных могут нуждаться в ПВТ.

В-третьих, обращает на себя внимание дисбаланс в зафиксированных генотипах ВГС: первый генотип диагностирован примерно в три раза чаще третьего, хотя из литературных данных известно, что первый и третий генотипы встречаются в популяции детей приблизительно с равной частотой [8]. Следует отметить, что данный факт не играет роли при назначении ПВТ, поскольку наиболее часто отдается предпочтение пангенотипным схемам.

В-четвертых, остается относительно невысоким процент охвата ПВТ – около 56 % больных получили этиотропное лечение. Объяснить это можно, с одной стороны, недостаточной широтой ПЦР-исследований, и неполным объемом финансирования – с другой. Хотя следует отметить, что эти региональные данные согласуются с современными показателями в глобальной популяции и превышают показатели европейского доступа к ПВТ у детей по состоянию на 2019 г. [9].

¹ https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (дата обращения 25.02.2024).

² <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения 25.02.2024).

³ https://34.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/children_1june_01062020.htm#:~:text=%D0%9D%D0%B0%20%D0%BD%0%B0%D1%87%D0%B0%D0%BB%D0%BE%202020%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D0%B0%20%D0%B2,%D0%BF%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%BA%D0%B8%2015%2D17%20%D0%BB%D0%B5%D1%82%20%E2%80%93%2015%25 (дата обращения 25.02.2024).

Столь неутешительные цифры статистики диктуют необходимость активного поиска решения сложившейся ситуации. Глобальная стратегия была утверждена в 2016 г., когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту (ВГ)» с целью ликвидировать ВГ как угрозу для здоровья населения к 2030 году [10]. В нашем государстве борьба с ВГС стратегически закреплена в Распоряжении Правительства РФ от 02.11.2022 № 3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ до 2030 года». Продолжается работа над развитием системы оказания медицинской помощи пациентам с вирусными гепатитами. По данным Правительства РФ, в 2024 году для учета таких пациентов будет сформирован единый регистр, который поможет четко и оперативно оценивать объем необходимых для них лекарств и финансовых ресурсов.

С начала 2023 года ХВГС вошел в базовую программу государственных гарантий. На данный момент лекарственные средства для лечения закупаются за счет средств федерального (коинфекция с ВИЧ) и регионального бюджетов, ОМС и других источников (например, в рамках 178-ФЗ о государственной социальной помощи). Что касается лечения детей, то перечень нозологий фонда «Круг добра» в марте 2023 года пополнился ХВГС, несмотря на то, что это заболевание не относится к категории орфанных. Также известно, что с 2023 г. родители или законные представители ребенка с ХВГС могут подать заявление на обеспечение лекарствами на портале Госуслуг.

Главные сложности кроются в вопросе старта ПВТ у практикующих врачей. По данным аналитиков, в России только 26 330 пациентов всех возрастов получили лечение от ХВГС в 2022 г. и 24 947 – к июлю 2023-го. Таким образом, охватить лечением удалось только около 4 % всего контингента пациентов. Как говорилось выше, в отношении оптимального подхода к лечению детей с хронической HCV-инфекцией в настоящее время существует неопределенность:

схемы ПВТ в педиатрической практике существенно отстают от начала применения у взрослых. Так, применение безинтерфероновых схем ПВТ в педиатрии в нашей стране началось лишь в 2019 г. (здесь и далее приводим схемы у наивных пациентов без цирроза печени): было разрешено использование препарата «Совальди» (софосбувир, СОФ) в комбинации с рибавирином (РБВ) для лечения ХВГС у детей в возрасте от 12 до 18 лет с генотипами 2 (12 недель) и 3 (24 недели). Далее, в 2020 г. было одобрено применение пангенотипной схемы софосбувир + велпатасвир (СОФ + ВЕЛ), а также комбинации софосбувира с ледипасвиром (СОФ + ЛЕД), обе с 12 лет, курс 12 недель (при G3 + РБВ – 24 недели). Лишь с 2022 г. используется наиболее эффективная схема глекапревир + пибрентасвир (ГЛЕ + ПИБ) с трехлетнего возраста и продолжительностью 8 недель.

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2020) обозначается старт ПВТ с трехлетнего возраста, при этом рекомендованы лишь 2 пангенотипные схемы: СОФ + ВЕЛ и ГЛЕ + ПИБ, причем у детей 3–11 лет продолжительность обеих схем составляет 12 недель, а у подростков 12–17 лет – совпадает с курсовым приемом у взрослых (12 и 8 недель соответственно) [11].

Вышеупомянутые рекомендации ВОЗ по состоянию на 2022 год предписывают использовать уже 3 пангенотипные схемы: СОФ + ВЕЛ, софосбувир + даклатасвир (СОФ + ДАК), а также ГЛЕ + ПИБ, при этом последний вариант длится 8 недель, а первые два – по 12. Кроме того, с трехлетнего возраста допускается применение комбинации СОФ + ЛЕД при G 1, 4, 5, 6 в течение 12 недель.

Наконец, обновленное клиническое руководство по лечению ВГС у детей в США предлагает к применению следующие комбинации у детей старше 3 лет: ГЛЕ + ПИБ в течение 8 недель, СОФ + ВЕЛ и СОФ + ЛЕД (при G 1, 4, 5, 6) – обе в течение 12 недель [12]. Приводим обобщенные данные по различным стратегиям ПВТ у детей при ХВГС (см. табл.).

Сравнение рекомендаций по ПВТ ХВГС у детей

Схема	РФ, 2024	WHO, 2022	CDC, 2024	EASL, 2020
СОФ + ВЕЛ	Применяется с 12 лет, 12 недель		Применяется с 3 лет, 12 недель	
ГЛЕ + ПИБ	Применяется с 3 лет, 8 недель			Применяется с 3 лет, 8 недель – у подростков (12–17 лет); 12 недель – у детей 3–11 лет
СОФ + ЛЕД	Применяется, с 12 лет, G1, 4, 5, 6 (8 недель), G3 + РБВ (24 недели)	Применяется, с 3 лет, G1, 4, 5, 6 (12 недель)		Не применяется
СОФ + ДАК	Не применяется	Применяется, с 3 лет, 12 недель	Не применяется	
СОФ + РБВ	Применяется с 12 лет, G2 (12 недель), G3 (24 недели)	Не применяется		

Основная сложность терапии ХВГС в нашей стране – отсутствие актуальных регламентирующих документов – клинических рекомендаций, одобренных Минздравом. Таким образом, сложилась непростая ситуация: с одной стороны, отсутствует общедоступная официальная статистика заболеваемости хронической HCV-инфекции в педиатрическом контингенте больных, которая могла бы обозначить четкие границы при планировании лечебных мероприятий на различных уровнях. С другой стороны, что главное, врачи лишены нормативных документов, согласно которым назначалась бы терапия и администрировалась оплата. При этом единственным документом, на который можно сослаться врачам при назначении ПВТ – инструкции по применению лекарственных средств.

Решением статистических вопросов занимаются органы Роспотребнадзора, Росстата, Минздрава. Формирование единого федерального регистра, содержащего в том числе данные по детскому контингенту больных, поможет четко и оперативно оценивать объем финансовых ресурсов и необходимых лекарственных средств. Помимо этого, единый для всей страны регистр поможет сохранить преемственность лечения при переезде больного в другой регион.

Анализируя региональные метаданные, следует стремиться к более активной диагностике ХВГС среди детского населения. Это наиболее достижимо в случае тщательного обследования детей с перинатальным контактом по ВГС, поскольку он является ведущим механизмом инфицирования детей, а также укрепляя преемственность между медицинскими организациями с целью раннего лечения женщин детородного возраста. Относительно практических аспектов, необходима разработка клинических рекомендаций по ХВГС у детей, где будет исчерпывающе обозначен круг применяемых противовирусных препаратов, на основании чего будут определены обеспечение всех детей современными высокоэффективными схемами терапии. Указанные меры способствовали бы снижению риска жизнеугрожающих состояний во взрослом возрасте, связанных с ХВГС – ЦП и ГЦК, профилактике внепеченочных проявлений, включая аутоиммунные процессы и лимфопролиферативные заболевания, что в конечном итоге будет способствовать сокращению экономических потерь, связанных с лечением заболевания на поздних стадиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н. и др. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2021;13(1):50–57. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57
2. Karnsakul W., Schwarz K.B. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents. *Journal of viral hepatitis*. 2019;26(9):1034–1039.

3. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н. и др. Эффективность затрат на терапию хронического гепатита С при фиброзе печени различной степени тяжести. *Журнал инфектологии*. 2017;9(4):93–101. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-93-101.

4. Indolfi G., Hierro L., Dezsofi A. et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(3):505–515. doi: 10.1097/MPG.0000000000001872.

5. Lee C.K., Jonas M.M. Hepatitis C: Issues in Children. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015;44(4):901–909. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.011.

6. Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н. и др. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2021;13(1):50–57. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57.

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.

8. Мескина Е.Р., Галкина Л.А., Целипанова Е.Е., Одинаева Н.Д. Каскад медицинской помощи детям с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, в Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(5):525–539. doi: 10.36233/0372-9311-330.

9. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G. et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(6):477–487.

10. Горячева Л.Г., Венцловайте Н.Д., Грешнякова В.А. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы. *Детские инфекции*. 2021;20(4):35–41. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41.

11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chai; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of hepatology*. 2020 Nov;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.

12. Jarasvaraparn C., Hartley C., Karnsakul W. Updated Clinical Guidelines on the Management of Hepatitis C Infection in Children. *Pathogens*. 2024;13(2):180. doi: 10.3390/pathogens13020180.

REFERENCES

1. Fomicheva A.A., Mamonova N.A., Pimenov N.N. et al. State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation. *Zhurnal infekologii = Journal Infectology*. 2021;13(1):50–57. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57.
2. Karnsakul W., Schwarz K.B. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents. *Journal of viral hepatitis*. 2019;26(9):1034–1039.

3. Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N. et al. Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c (genotype 1) with various severity of fibrosis stage. *Zhurnal infektologii = Jurnal infektologii*. 2017;9(4):93–101. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-93-101.
4. Indolfi G., Hierro L., Dezsofi A. et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(3):505–515. doi: 10.1097/MPG.0000000000001872.
5. Lee C.K., Jonas M.M. Hepatitis C: Issues in Children. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015;44(4):901–909. doi: 10.1016/j.gtc.2015.07.011.
6. Fomicheva A.A., Mamonova N.A., Pimenov N.N. et al. State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation. *Zhurnal infektologii = Jurnal infektologii*. 2021;13(1):50–57. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57.
7. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023. 368 p. (In Russ.).
8. Meskina E.R., Galkina L.A., Tselipanova E.E., Odinaeva N.D. Hepatitis C virus care cascade for children in Moscow Region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(5):525–539. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-330.
9. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G. et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(6):477–487.
10. Goriacheva L.G., Ventslovayte N.D., Greshnyakova V.A. Viral hepatitis in children: state and prospects for solving the problem. *Detskie infektsii = Children infections*. 2021;20(4):35–41. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41.
11. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chai; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of hepatology*. 2020 Nov;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
12. Jarasvaraparn C., Hartley C., Karnsakul W. Updated Clinical Guidelines on the Management of Hepatitis C Infection in Children. *Pathogens*. 2024;13(2):180. doi: 10.3390/pathogens13020180.

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

Информация об авторах

К.О. Каплунов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ kkaplunovtmss@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4758-917X>

И.Н. Шишиморов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; drshishimorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

Статья поступила в редакцию 25.04.2024; одобрена после рецензирования 10.06.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

K.O. Kaplunov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ kkaplunovtmss@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4758-917X>

I.N. Shishimorov – MD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; drshishimorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6098-7028>

The article was submitted 25.04.2024; approved after reviewing 10.06.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Опыт применения пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» в комплексной реабилитации пациента с посттравматической плексопатией вследствие огнестрельного cervикоторакального ранения (клиническое наблюдение)

А.А. Воробьев^{1,3,4}✉, А.С. Мазунов¹, А.И. Гайворонский², Ф.А. Андрищенко⁴

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральный центр поддержки разработки и производства экзопротезов, Волгоград, Россия

⁴ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Аннотация. Применение пассивных экзоскелетов является перспективным направлением лечения пациентов с тяжелой боевой травмой плечевого пояса, приводящей к инвалидности в 30 % случаев. **Цель.** Продемонстрировать возможности пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» в реабилитации и абилитации раненого с повреждением ветвей плечевого нервного сплетения. **Материалы и методы.** Проводились анализ медицинской документации, физикальное обследование, морфометрия, гониометрия. **Клиническое наблюдение и обсуждение.** У больного с посттравматической левосторонней плексопатией вследствие огнестрельного осколочного сквозного cervикоторакального ранения с огнестрельными переломами поперечных отростков С6, С7, Th3 позвонков, I–III ребер слева после реконструктивного вмешательства на элементах плечевого нервного сплетения при неэффективности ранее проводимых реабилитационных мероприятий во время первой примерки аппарата «ЭКЗАР-34» увеличился объем активных движений в суставах поврежденной конечности на 37,1–60,7 %, восстановились бытовые двигательные навыки. **Заключение.** Опыт применения аппарата «ЭКЗАР-34» демонстрирует высокую перспективность в комплексной реабилитации и абилитации пациентов после реконструктивных вмешательств на плечевом нервном сплетении по поводу боевых ранений.

Ключевые слова: пассивный экзоскелет, ЭКЗАР-34, экзоскелетная реабилитация и абилитация, посттравматическая плексопатия

Финансирование. Исследование проведено и статья подготовлена при поддержке Фонда президентских грантов 24-1-000015 Крылья надежды – героям СВО.

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

Experience of using the passive exoskeleton EXAR-34 in complex rehabilitation of a patient with post-traumatic plexopathy due to gunshot cervicothoracic wound (clinical observation)

A.A. Vorobiev^{1,3,4}✉, A.S. Mazunov¹, A.I. Gaivoronsky², A.F. Andruschenko⁴

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

³ Federal Center for Support of the Development and Production of Exoprostheses, Volgograd, Russia

⁴ Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

Abstract. The use of passive exoskeletons is a promising direction in the treatment of patients with severe combat injuries to the shoulder girdle, leading to disability in 30 % of cases. **Aim:** To demonstrate the capabilities of the passive exoskeleton EXAR-34 in the rehabilitation and habilitation of a victim with damage to the branches of the brachial nerve plexus. **Materials and methods:** An analysis of medical documentation, physical examination, morphometry, and goniometry were carried out. **Clinical observation and discussion:** A patient with post-traumatic left-sided plexopathy due to a gunshot perforating shrapnel cervicothoracic wound with gunshot fractures of the transverse processes of C6, C7, Th3 vertebrae, I–III ribs on the left after reconstructive intervention on elements of the brachial nerve plexus, when previously carried out rehabilitation measures were ineffective, during the first fitting of the EXAR-34 device, the range of active movements in the joints of the injured limb increased to 37,1–60,7 %, and routine motor skills were restored. **Conclusion:** The experience of using the EXAR-34 device demonstrates high promise in complex rehabilitation and habilitation of patients after reconstructive interventions on the brachial plexus for combat wounds.

Keywords: passive exoskeleton, EXAR-34, exoskeleton rehabilitation and habilitation, post-traumatic plexopathy

Funding. The research was conducted and the article was prepared with the support of the Presidential Grants Fund 24-1-000015 Wings of Hope - to the heroes of SMO.

При анализе опыта мировых войн, локальных вооруженных конфликтов и чрезвычайных ситуаций выясняется, что более 60 % раненых имеют повреждения опорно-двигательного аппарата, 90 % из них нуждаются в специализированном хирургическом лечении с участием различных специалистов медицинского профиля [1, 2]. Тяжелые множественные и сочетанные травмы конечностей становятся причиной стойкой утраты трудоспособности более чем в 30 % случаев [3]. Современное комплексное лечение раненых и пострадавших с повреждениями конечностей должно включать не только реконструктивные вмешательства, но и эффективную реабилитацию для максимального восстановления функции травмированных конечностей [4]. Необходимость ранней и эффективной медицинской реабилитации раненых и пострадавших определяется рядом социальных, этических и демографических факторов [5]. Несмотря на неоспоримую эффективность, традиционные методы реабилитации имеют определенные ограничения и обычно требуют много времени для достижения заметных результатов [4, 6, 7]. В последнее время отмечается значительный рост внимания к экзоскелетам конечностей, которые обладают антропоморфной механической структурой, позволяющей компенсировать функции вовлеченных в патологический процесс мышц, обуславливая восстановление ограниченного объема движений и нарушенных двигательных навыков [6, 8, 9]. Это определяет приоритеты применения экзоскелетов в реабилитации пациентов с посттравматическими нейромышечными расстройствами. В основном это пациенты с поражением нижних конечностей.

Исследования, демонстрирующие результаты восстановления утраченных функций верхних конечностей с помощью роботизированных экзоскелетов, крайне немногочисленны. Широкому внедрению таких устройств в клиническую практику, тем более их повседневному применению, препятствует целый ряд конструктивных особенностей (громоздкость, сложность обслуживания, низкая автономность, высокая себестоимость и др.) [9, 10]. Поэтому оптимальным представляется использование пассивных экзоскелетов, к которым относится «ЭКЗАР-34». С применением этого аппарата связан положительный опыт реабилитации и абилитации пациентов, страдающих врожденными и приобретенными заболеваниями, обуславливающими синдром верхнего вялого пара-(моно-) пареза [4, 5, 6, 7]. Вместе с тем конструктивно-функциональные возможности пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» при наличии общих патофизиологических звеньев в развитии пара-(моно-) монопареза верхних конечностей вследствие заболеваний и в ре-

зультате травм позволяют расширить область применения данного аппарата на реабилитацию пациентов с последствиями тяжелой сочетанной травмы, в том числе, ассоциированной с боевыми ранениями. В этой связи представляется актуальным изучение и оценка опыта использования пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» в комплексе реабилитации пациента с посттравматической плексопатией после реконструктивного вмешательства на ветвях плечевого нервного сплетения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Продемонстрировать возможности применения аппарата «ЭКЗАР-34» в комплексной реабилитации и абилитации раненого с огнестрельным осколочным сквозным цервикоторакальным ранением и огнестрельными переломами позвонков и ребер, осложненными брахиальной плексопатией и монопарезом верхней конечности.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для медицинской реабилитации применен аппарат «ЭКЗАР-34» – мобильный вариант пассивного экзоскелета верхних конечностей, сконструированный по авторской технологии в соответствии с ТУ 32.50.22-001-39543129-2022 при поддержке Фонда президентских грантов в рамках проекта 24-1-000015 Крылья надежды – героям СВО. В описание клинического случая включены данные анамнеза, в том числе анализ медицинской документации, физикального обследования пациента. Для объективной оценки результатов реабилитации и абилитации на разных этапах использовали морфометрию, гониометрию (измерение углов активного и пассивного сгибания, отведения, ротации суставов).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Ш., 48 лет, согласно медицинской документации, 18.12.2022 г., находясь в зоне СВО и выполняя боевую задачу, получил осколочное ранение шеи и груди (рис. 1). Был доставлен в госпиталь ЛНР, где после первичного обследования, включая СКТ шеи, грудной клетки были выполнены ПХО ран, дренирование левой плевральной полости по Бюлау. 19.12.2022 г. эвакуирован в военный госпиталь в Ростове-на-Дону, где госпитализирован в нейрохирургическое отделение с диагнозом: Сочетанная минно-взрывная травма, огнестрельное осколочное сквозное цервико-торакальное ранение слева с огнестрельными переломами поперечных отростков С6, С7, Th3 позвонков, I–III ребра слева, повреждением плечевого нервного сплетения, левого легкого, гемопневмотораксом слева.



Рис. 1. Рубцы в области шеи пациента на месте входного (А) и выходного (Б) отверстий огнестрельного осколочного ранения

При поступлении в левой верхней конечности отмечались отсутствие активных движений, снижение силы и мышечного тонуса, угнетение глубоких рефлексов (моноплегия) с чувствительными нарушениями в виде глубокой гипестезии с гиперпаретическим компонентом. Проводилось консервативное лечение. 20.12.2022 г. направлен в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), где доктором медицинских наук доцентом А.И. Гайворонским была выполнена хирургическая реконструкция ветвей плечевого нервного сплетения. С 24.10.2023 по 07.11.2023 гг. пациент проходил реабилитационное лечение в неврологическом отделении Томского НИИКиФ ФФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, где проводились ЛФК, физиотерапевтическое лечение (электромиостимуляция, грязевые аппликации на левую кисть, сухие углекислые ванны, ультрафонофорез гидрокортизона на воротниковую область, массаж верхней конечности).

На момент обращения в Федеральный центр поддержки разработки и производства экзопротезов ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России 17.11.2023 г. при объективном обследовании выявлены следующие патологические изменения. В области груди на уровне IV ребра, на 4 см медиальнее от срединноключичной линии слева на месте входного пулевого отверстия определен с округлыми очертаниями и неровными краями втянутый белесый рубец $2,0 \times 1,5$ см; на уровне III–IV ребра по паравертебральной линии

слева на месте выходного пулевого отверстия – неправильной треугольной формы поперечного направления рубец $5,0 \times 3,0$ см с розовато-белесыми краями; по задней подмышечной линии слева отмечены телесного цвета рубцы от входного осколочного отверстия (рис. 1 А) и по месту установки дренажа по Бюлау.

В передней области шеи слева в проекции латерального треугольника с переходом на левую надключичную ямку – округлый рубец на месте выходного осколочного ранения и языкообразный рубец на месте послеоперационной раны (рис. 1 Б). Отмечена умеренно выраженная асимметрия плечевого пояса, гипотрофия мышц левой верхней конечности (преимущественно *m. deltoideus* и *m. biceps brachii*). В неврологическом статусе рефлексы верхних конечностей: карпорадиальный $D > S$, *m. triceps brachii* $D > S$, *m. biceps brachii* $D > S$, низкие.

Отмечена гипотония мышц левого предплечья и плеча. Сила мышц левой верхней конечности снижена до 1–2 баллов. Выявлены зоны гипестезии на уровне левого предплечья и плеча. Также выявлено ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника, болезненность паравертебральных точек на уровне C2–C7 позвонков, напряжение *m. trapezius* и *m. erector spinae* с обеих сторон. Согласно морфометрическим и гониометрическим показателям, ограничения движений в левом плечевом суставе составили: отведение – $50\text{--}51^\circ$. (норма: $180\text{--}116^\circ$) (рис. 2 А), сгибание – 47°

(норма: 180–121°) (рис. 3 А), ротация невозможна, в локтевом суставе: сгибание – 9° (норма: 79–30°) (рис. 4 А), сгибание в лучезапястном суставе отсут-

ствовало (норма: 80–36°), отведение I пальца, активные движения во II–V пальцах невозможны. Отмечена атрофия мышц левой кисти.



Рис. 2. Отведение в плечевом суставе до (А) и во время (Б) примерки пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34»



Рис. 3. Сгибание в плечевом суставе до (А) и во время (Б) примерки пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34»



Рис. 4. Сгибание в локтевом суставе до (А) и во время (Б) примерки пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34»

22.11.2023 г. во время первой примерки и отладки аппарата «ЭКЗАР-34», изготовленного по индивидуальным антропометрическим параметрам пациента в соответствии с ТУ 32.50.22-001-39543129-2022, объем движений в левом плечевом суставе увеличился: активное сгибание составило 142° (рис. 2 Б), отведение – 94° (рис. 3 Б), стала возможной наружная ротация до 30–40°, сгибание в локтевом суставе – 57° (рис. 4 Б).

Таким образом, уже при первом применении пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» удалось добиться увеличения объема активных движений в скомпromитированных суставах пораженной верхней конечности на 31,7–60,7 % (см. табл.).

Также к пациенту вернулись недоступные после ранения для поврежденной верхней конечности бы-

товые двигательные навыки: он смог самостоятельно держать ложку, причесываться, умываться травмированной рукой. Больной освоил и получил рекомендации по выполнению упражнений, обеспечивающих ротацию головки плечевой кости в суставной впадине лопатки в разных плоскостях (сагиттальной, фронтальной, горизонтальной), таких как «плавание», «лезгинка» и т. п. При движении в плечевом суставе у пациента отмечался умеренно выраженный болевой синдром, который, несмотря на существенное расширение объема выполняемых движений, не усиливался. Тотчас после первой примерки аппарата «ЭКЗАР-34» больной отметил субъективное улучшение, сообщив: «рука почувствовала, что может двигаться», указал на появление ощущения разлитого тепла в надплечье.

Объем движений в суставах поврежденной верхней конечности на разных этапах экзоскелетной реабилитации/абилитации

Этап реабилитации/абилитации	Объем движений в суставе			
	плечевой сустав, ° (% от нормы)			локтевой сустав, ° (% от нормы)
	сгибание	отведение	ротация	сгибание
До ЭКЗАР-34	47 (26,1)	50–51 (43,1–43,9)	0	9 (11,4)
Вместе с ЭКЗАР-34	142 (78,8)	94 (81)	30–40	57 (72,1)
Прирост	95 (52,7)	43 (37,1)	30–40	48 (60,7)
Норма	180–121 (100)	180–116 (100)	–	79–30 (100)

Пациент продолжил реабилитацию в амбулаторных и абилитацию в домашних условиях с повседневным использованием аппарата «ЭКЗАР-34» и запланированной контрольной оценкой функционального состояния левой верхней конечности на 40, 90, 120-е сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение утверждает факт того, что больной с последствиями огнестрельного цервикоторакального ранения в виде левосторонней плексопатии, монопареза левой верхней конечности, у которого, несмотря на регулярное проведение курсов комплексной реабилитации в течение 10 месяцев после реконструктивного хирургического вмешательства на элементах плечевого нервного сплетения, не удавалось добиться стойких положительных результатов и улучшения трудового прогноза, уже с первых минут применения пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» смог продемонстрировать восстановление двигательных навыков и начал пользоваться поврежденной конечностью. Возможность продолжить реабилитационные мероприятия в перманентном режиме, обеспеченная конструктивными особенностями аппарата «ЭКЗАР-34», ношение которого в домашних условиях не связано с какими-либо существенными ограничениями, улучшила качество жизни пациента, позволил ему впервые после травмы пользоваться поврежденной левой рукой и обходиться без посторонней помощи в быту. Это позитивно отразилось и на эмоциональном статусе больного, существенно повысив его мотивацию на выздоровление.

Конструкция пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34», разгружая мышцы плечевого пояса и свободной части поврежденной верхней конечности за счет компенсации их собственного веса, обеспечивает возможность преобразования пассивных движений гипотрофированных мышц в активные движения, объем которых стремится к нормальным антропометрическим параметрам. Это разрывает порочный круг патогенеза, обеспечивая как стимуляцию репаративных процессов в морфологической структуре мышечной ткани, так и восстановление функциональных взаимосвязей между нервной системой, руководящей двигательным актом, и мышцами, осуществляющими движения.

Применение пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34», позволяющее уже с момента первой примерки существенно расширить объем движений в поврежденной конечности, является эффективной мерой профилактики контрактур в скомпрометированных суставах, развитие которых может существенно осложнить реабилитацию пациентов с посттравматической плексопатией.

Конкурентные преимущества пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34», связанные с его конструктивными особенностями (мобильность, автономность, изно-

стойкость, простота применения) обуславливают возможность эффективного использования данного аппарата не только в лечебно-профилактических учреждениях (стационар, амбулатория), но и в домашних условиях, где пациент, не отрываясь от своих рутинных дел, имеет возможность в течение неограниченного периода времени продолжать курс реабилитации. Применение аппарата «ЭКЗАР-34» позволяет пациенту общаться с лечащим врачом в плановом режиме и/или режиме «по требованию» как на личном приеме, так и с помощью информационно-коммуникационных технологий. При этом необходимость врачебных консультаций связана в основном с контролем проводимого реабилитационного курса (динамика объема движений в пораженной конечности, вопрос об изменении комплекса физических упражнений и т. п.). Вместе с тем потребность в регулярной отладке первоначально правильно настроенного экзоскелетного аппарата практически отсутствует.

Таким образом, вышеперечисленные аспекты применения пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» наряду с высоким восстанавливающим эффектом способствуют улучшению качества жизни пациентов, приближая процесс реабилитации к уровню повседневной активности, и позволяют оптимизировать работу врачей, освобождая их руки и время с пользой для пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения аппарата «ЭКЗАР-34» показывает его высокую перспективность на разных этапах комплексной реабилитации и абилитации у пациентов с посттравматической брахиальной плексопатией, в том числе после реконструктивных хирургических вмешательств на элементах плечевого нервного сплетения.

Разработка, совершенствование и внедрение метода экзоскелетной реабилитации и абилитации в клиническую практику являются многообещающими направлениями современной медицины, позволяющими значительно и в принципиально новом ключе улучшить результаты лечения пациентов с политравмой, осложненной плексопатией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Сухарев В.А., Хоминец И.В., Кукушко Е.А., Васкул Д.И. Лечение сочетанного огнестрельного ранения с дефектом плечевой кости и лучевого нерва (клиническое наблюдение). *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2022;4(10):57–64.
2. Хоминец В.В., Шукин А.В., Ткаченко М.В. и др. Опыт лечения военнослужащего с огнестрельным переломо-вывихом проксимального отдела плечевой кости. *Политравма/Polytrauma*. 2022;3:55–61. doi: 10.24412/1819-1495-2022-3-55-61.

3. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чуприна А.П. и др. Эволюция концепции оказания медицинской помощи раненым и пострадавшим с повреждениями опорно-двигательного аппарата. *Военно-медицинский журнал*. 2020;341(2):4–11. doi: 10.17816/RMMJ82214.

4. Vorobyev A.A., Petrukhin A.V., Zasyapkina O.A. et al. Exoskeleton as a new means in habilitation and rehabilitation of invalids (review). *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2015;7(2):185–197. doi: 10.17691/stm2015.7.2.22.

5. Воробьев А.А., Доница А.Д., Горелик И.М., Андриющенко Ф.А. Реабилитация комбатантов: этический и медицинский подходы. *Биоэтика*. 2023;16 (1):39–43. doi: 10.19163/2070-1586-2023-16-1-39-43.

6. Воробьев А.А., Баринов А.С., Баринова Е.А., Андриющенко Ф.А. Экзоскелетная реабилитация в условиях измененной анатомии после огнестрельного ранения лопаточной области. *Астраханский медицинский журнал*. 2023;18(4):111–116. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-111-116.

7. Воробьев А.А., Баринов А.С., Баринова Е.А., Андриющенко Ф.А. К вопросу об экзоскелетной реабилитации плечелопаточного периартрита после минно-взрывного ранения лопаточной области. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2023;26(3):47–53. doi: 10.52581/1814-1471/86/06.

8. Dai Z., Li Y., Lu M. et al. Clinical profile of musculoskeletal injuries associated with the 2008 Wenchuan earthquake in China. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2010;6(16):503–507.

9. He C., Xiong C.-H., Chen Z.-J. et al. Preliminary assessment of a postural synergy-based exoskeleton for post-stroke upper limb rehabilitation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2021;29:1795–1805. doi: 10.1109/TNSRE.2021.3107376.

10. Sanchez C., Blanco L., Del Río C. et al. A 3D-printed passive exoskeleton for upper limb assistance in children with motor disorders: proof of concept through an electromyography-based assessment. *Peer J*. 2023;11:e15095. doi: 10.7717/peerj.15095.

REFERENCES

1. Sukharev V.A., Khominets V.V., Kukushko E.A., Vaskul D.I. Treatment of a combined gunshot wound with a defect of the humerus and radial nerve (clinical observation). *Meditsinskii vestnik GVKG im. N.N. Burdenko = Medical*

Bulletin of Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. 2022;4(10):57–64. (In Russ.).

2. Khominets V.V., Shchukin A.V., Tkachenko M.V. et al. The experience with treatment of a serviceman with gunshot fracture dislocation of the proximal humerus. *Polytrauma*. 2022;3:55–61. (In Russ.) doi: 10.24412/1819-1495-2022-3-55-61.

3. Trishkin D.V., Kryukov E.V., Chuprina A.P. et al. The evolution of the concept of medical care for the wounded and injured with injuries of the musculoskeletal system. *Voенno-meditsinskii zhurnal = Military Medical Journal*. 2020;341(2):4–11. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ82214.

4. Vorobyev A.A., Petrukhin A.V., Zasyapkina O.A. et al. Exoskeleton as a new means in habilitation and rehabilitation of invalids (review). *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2015;7(2):185–197. doi: 10.17691/stm2015.7.2.22.

5. Vorobyev A.A., Donika A.A., Gorelik I.M., Andryushchenko F.A. Rehabilitation of combatants: ethical and medical approaches. *Bioetika = Bioethics*. 2023;16(1):39–43. (In Russ.) doi: 10.19163/2070-1586-2023-16-1-39-43.

6. Vorobyev A.A., Barinov A.S., Barinova E.A., Andryushchenko F.A. On the issue of exoskeletal rehabilitation of shoulder periartthritis after a gunshot wound of the scapular area. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2023;18(4):111–116. (In Russ.) doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-111-116.

7. Vorobyev A.A., Barinov A.S., Barinova E.A., Andryushchenko F.A. On the issue of exoskeletal rehabilitation of shoulder periartthritis after a gunshot wound of the scapular area. *Voprosy rekonstruktivnoi i plasticheskoi khirurgii = Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2023;26(3):47–53. (In Russ.) doi: 10.52581/1814-1471/86/06.

8. Dai Z., Li Y., Lu M. et al. Clinical profile of musculoskeletal injuries associated with the 2008 Wenchuan earthquake in China. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2010;6(16):503–507.

9. He C., Xiong C.-H., Chen Z.-J. et al. Preliminary assessment of a postural synergy-based exoskeleton for post-stroke upper limb rehabilitation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2021;29:1795–1805. doi: 10.1109/TNSRE.2021.3107376.

10. Sanchez C., Blanco L., Del Río C. et al. A 3D-printed passive exoskeleton for upper limb assistance in children with motor disorders: proof of concept through an electromyography-based assessment. *Peer J*. 2023;11:e15095. doi: 10.7717/peerj.15095.

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

Информация об авторах

Александр Александрович Воробьев – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, заместитель директора Федерального центра поддержки разработки и производства экзопротезов и экзоскелетов, Волгоградский государственный медицинский университет Волгоград, Россия; ✉ cos@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0505>

Антон Сергеевич Мазунов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет Волгоград, Россия; astra_83@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1137-4484>

Алексей Иванович Гайворонский – доктор медицинских наук, доцент кафедры и клиники нейрохирургии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; vmeda-na@mil.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1886-5486>

Федор Андреевич Андриющенко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории инновационных методов реабилитации и абилитации, Волгоградский научный медицинский центр, Волгоград, Россия; cos@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6497-1848>

Статья поступила в редакцию 07.03.2023; одобрена после рецензирования 05.05.2024; принята к публикации 08.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

Alexander A. Vorobyov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Deputy Director of the Federal Center for Support of the Development and Production of Exoprostheses and Exoskeletons, Volgograd State Medical University Volgograd, Russia; cos@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8378-0505>

Anton S. Mazunov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Volgograd State Medical University Volgograd, Russia; astra_83@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1137-4484>

Alexey I. Gaivoronsky – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department and Clinic of Neurosurgery, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; vmeda-na@mil.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1886-5486>

Fyodor A. Andryushchenko – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Innovative Methods of Rehabilitation and Habilitation, Volgograd Scientific Medical Center, Volgograd, Russia; cos@volgmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6497-1848>

The article was submitted 07.03.2023; approved after reviewing 05.05.2024; accepted for publication 08.08.2024.

Некомпактная кардиомиопатия. Случай из практики**Андрей Владимирович Бестолченков^{1,2} ✉, Нина Геннадьевна Топоркова¹**¹ Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Тамбов, Россия² Бюро судебно-медицинской экспертизы, Тамбов, Россия

Аннотация. При проведении ретроспективного анализа статистических данных лиц, умерших в Тамбовской области за последние 5 лет, выявлен один случай летального исхода от некомпактной кардиомиопатии. Частота встречаемости некомпактной кардиомиопатии в популяции составляет 0,014 до 1,3 %. В связи с нераспространенностью данной патологии единичный зафиксированный случай привлек внимание для исследования. В данном исследовании представлена пациентка 10 лет, которая поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии в стадии декомпенсации, течение заболевания которой закончилось смертельным исходом. Анализ медицинской документации показал, что при развитии болезни клиническая картина была стерта, симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы не проявлялись, признаков декомпенсации до момента данной госпитализации не наблюдалось. Смерть наступила внезапно, при аутопсии выявили некомпактную кардиомиопатию левого желудочка, которая через свои осложнения привела к некоронарогенной ишемии субэпикардальных отделов миокарда левого желудочка, что и являлось причиной смерти. Так как патология является достаточно редкой, то цель нашего исследования – рассмотреть на примере клинического случая факторы, способствующие смертельному исходу при некомпактной кардиомиопатии.

Ключевые слова: некомпактная кардиомиопатия, губчатая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, тромбоэмболические осложнения, овальное окно

ORIGINAL RESEARCHES

Short communications

Non-compact cardiomyopathy. A case from practice**Andrey V. Bestolchenkov^{1,2} ✉, Nina G. Toporkova¹**¹ Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia² Bureau of Forensic Medical Examination, Tambov, Russia

Abstract. A retrospective analysis of the statistical data of persons who died in the Tambov region over the past 5 years revealed one case of death from non-compact cardiomyopathy. The incidence of non-compact cardiomyopathy in the population is 0.014 to 1.3 %. Due to the non-proliferation of this pathology, a single recorded case attracted attention for research. This study presents a 10-year-old patient who was admitted to the intensive care unit in the decompensation stage, during which the disease ended in death. After analyzing the medical documentation, it was found that with the development of the disease, the clinical picture was erased, symptoms from the cardiovascular system did not appear, signs of decompensation were not observed until the moment of this hospitalization. Death occurred suddenly, autopsy revealed non-compact cardiomyopathy of the left ventricle, which through its complications led to non-coronary ischemia of the subepicardial myocardium of the left ventricle, which was the cause of death. Since the pathology is quite rare, the purpose of our study is to consider, on the example of a clinical case, the factors contributing to the fatal outcome in non-compact cardiomyopathy.

Keywords: non-compact cardiomyopathy, spongy cardiomyopathy, heart defects, thromboembolic complications, oval window

ВВЕДЕНИЕ

Треть от всех врожденных аномалий составляют врожденные пороки сердца. Врожденные пороки сердца входят в число ведущих причин младенческой смертности. Частота их встречаемости составляет 50 на 1000 рожденных. Наиболее часто среди врожденных сердечных аномалий встречаются: дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, тетрада Фалло. Однако помимо данных аномалий, выявляется и такая

редкая патология, как некомпактная кардиомиопатия. Встречаемость данного заболевания в общей популяции колеблется в пределах от 0,014 до 1,3 % [1]. За последние 5 лет по Тамбовской области зафиксированных случаев смерти от некомпактной кардиомиопатии выявлено не было, за исключением данного клинического случая в 2021 г. Некомпактная кардиомиопатия является наследственной патологией. В результате нарушения эмбриогенеза миокард приобретает два слоя, что не характерно для его строения. Первый слой

является тонким, но имеет нормальное строение миокарда, который способен к сокращению. А второй представлен толстым некомпактным трабекулярным слоем, в котором недоразвита сосудистая система и нарушена сократительная способность [2, 3]. В результате такого анатомического строения сердца происходят патологические функциональные изменения в его работе, приводящие к сердечной недостаточности, тромбоэмболическим осложнениям, возможным аритмиям и внезапной сердечной смерти [4, 5]. В настоящее время врожденные аномалии сердца в большинстве случаев диагностируются внутриутробно при первом ультразвуковом скрининге и фетальной эхокардиографии. В результате чего сразу после рождения пороки корректируются с помощью хирургических методов лечения. При постоянном наблюдении и применении современных методов лечения стадия декомпенсации возникает только при тяжелых сочетанных патологиях, не поддающихся оперативному вмешательству.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Описание клинического случая составлено на основе предоставленной медицинской документации пациентки В. 10 лет с врожденным пороком сердца, в частности некомпактной кардиомиопатией. Для выявления факторов, способствующих летальному исходу при данной патологии, период жизни условно разделили на два интервала. К первому интервалу относится период новорожденности, грудной, дошкольный и дошкольный, что соответствует возрасту от рождения до 7 лет. Ко второму интервалу относится младший школьный и составляет от 7 лет до момента смерти. При изучении первого интервала из медицинской документации ребенка, заведенной в детской поликлинике, выявили, что у пациентки В. имелась патология со стороны сердечно-сосудистой системы, помимо этого родилась недоношенной, была вторым ребенком из двухплодной беременности. Пациентка В. родилась от первой беременности возрастной первородящей женщины с ожирением. В 30 недель беременность осложнилась гестозом и фетоплацентарной недостаточностью. На фоне этого в 33 недели по показаниям было произведено родоразрешение путем кесарева сечения. Вес при рождении – 1450 г, длина тела – 44 см. По шкале Апгар баллы на первой минуте составили – 6, на пятой минуте – 8. При ультразвуковом исследовании сердца выявили две малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно и аномальная хорда (сброс крови слева направо). После рождения госпитализировали с гипопластическим вариантом задержки внутриутробного развития; с церебральной ишемией 2-й степени; с синдромом гипервозбудимости, субсегментарными ателектазами, транзиторной гипогликемией, геморрагической болезнью новорожденных, постгипоксической кардиомио-

патией, межпредсердным сообщением, диагональной трабекулой в левом желудочке. После лечения в стационаре 1,5 мес была выписана домой с весом 2400 г, рекомендовано наблюдение кардиолога. При первичном патронаже жалоб, со слов матери, не было. Общее состояние удовлетворительное, физиологические рефлексы положительные, мышечный тонус в норме, телосложение нормальное, осмотр по системам без особенностей, питание снижено.

При осмотре детским неврологом в один год диагностировали постнатальную энцефалопатию и малые аномалии развития сердца. В дальнейшем симптомов сердечной недостаточности не предъявляла. Других сведений об обращениях в медицинские организации вплоть до 2021 г. выявлено не было.

При рассмотрении второго интервала жизни жалоб со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем не отмечала. В школе ограничений от физической нагрузки и учебного процесса не было.

В 2021 г. по скорой медицинской помощи пациентка В. 10 лет поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии лечебного учреждения города М. в крайне тяжелом состоянии. По приезду скорой помощи пациентка В. находилась в тяжелом состоянии с заторможенным сознанием, нестабильной гемодинамикой, сухожильной гиперрефлексией, мышечным гипертонусом. Отмечались клонические судороги с ритмичными подергиваниями верхних и нижних конечностей и мимической мускулатуры. При осмотре реаниматологом выявлено отсутствие сознания, расширенные зрачки, реакция на свет практически отсутствовала. Наблюдались тонико-клонические судороги головы и верхней половины туловища. При осмотре отмечен диффузный цианоз, кожные покровы сухие. Тоны сердца глухие, пульс и артериальное давление не определялось. При оказании медицинской помощи через 20 мин зафиксирована остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в течение 30 мин без эффекта, в результате чего была констатирована биологическая смерть.

При аутопсии выявлено, что размеры сердца не соответствуют физиологической норме, а масса сердца составляет 170 г, при возрастных показателях до 108 г. В полостях сердца жидкая темная кровь и рыхлые темно-красные свертки. В ушке правого предсердия – плотно припаянный к эндокарду смешанный тромб. В межпредсердной перегородке – овальный сквозной дефект. Левый желудочек расширен, переполнен кровью и свертками, сосочковые мышцы увеличены. Трабекулярный рисунок резко выражен, имеются множественные дополнительные трабекулы, чрезмерно выступающие в полость желудочка, с глубокими межтрабекулярными пространствами. В верхней трети имеется одиночная диагональная хорда. Толщина мышцы желудочков превышает нормальные показатели и указывает на гипертрофию левого желудочка. При гистологическом исследовании

сердца обнаружена очаговая зернистая дистрофия и неравномерная гипертрофия групп кардиомиоцитов, очаговая фрагментация, волнообразная деформация и дисконтактация мышечных волокон, участки с признаками гипоксии мышечных волокон субэндокардиально, слабоумеренный субэпикардиальный липоматоз, неравномерно выраженный отёк межмышечной стромы. В ушке правого предсердия со стороны эндокарда выявлены тромботические наложения (тромб смешанного строения).

На основании аутопсии с гистологическим исследованием был поставлен заключительный диагноз: Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (смешанная форма) с сочетанными врожденными пороками: незарращение овального окна, дополнительная хорда левого желудочка. Смерть наступила в результате декомпенсации некомпактной кардиомиопатии левого желудочка, которая через свои осложнения привела к некоронарогенной ишемии субэпикардиальных отделов миокарда левого желудочка, повлекшая смерть пациентки.

На основании вышеизложенного клинического случая можно сделать вывод, что специфических симптомов нет, а проявление общих клинических симптомов достаточно вариабельно: от бессимптомного до жизнеугрожающих состояний. В данном случае заболевание протекало без клинических проявлений, а так как не проводилось динамического наблюдения и лечебной терапии, заболевание проявилось только в момент выраженной декомпенсации. Так как диагностируемое в младенчестве незарращение овального окна не было ликвидировано, то постоянный сброс тока крови с левых отделов сердца в правое постепенно усугубляло нормальное функционирование организма. Таким образом, факторами, способствующими смертельному исходу, стали незарращение овального окна совместно с некомпактным слоем миокарда, которые, отягощая друг друга через свои осложнения, приводят к стойкой декомпенсации и гибели пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренный клинический случай показывает, как важно при обследовании пациентов с особой внимательностью изучать предъявляемые жалобы и анамнез, а также тщательно производить физикальное обследование, так как некоторые заболевания протекают бессимптомно. В данном случае ухудшение состояния проявилось только в момент, когда миокард почти полностью был перерожден в жировую ткань с функциональным нарушением его сократимости. Для более детального изучения патологии следует назначать полный спектр диагностических исследований и как можно раньше разработать комплексный план лечения для своевременного корригирования имеющейся симптоматики.

Верифицирование заболевания на ранних стадиях и современная терапия улучшают качество и продолжительность жизни пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bharucha T., Lee K.J., Daubeney P.E. et al. NACCS (National Australian Childhood Cardiomyopathy Study) Investigators. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(21):2302–2310. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.552.
2. Гордеева М.В. Пациент с некомпактным миокардом левого желудочка. // *Кардиологический практикум (сборник клинических разборов)*. Т. 2. СПб., 2016. С. 135–149.
3. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *European heart journal*. 2015;36(41):2793–2867.
4. Благова О.В., Недоступ А.В., Павленко Е.В. и др. Инфаркт миокарда как типичное проявление некомпактной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2016;138(10):80–92.
5. Cho H.J., Ma J.S. Left ventricular noncompaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin. *Minerva pediatrica*. 2015; 67(2):199–202.

REFERENCES

1. Bharucha T., Lee K.J., Daubeney P.E. et al. NACCS (National Australian Childhood Cardiomyopathy Study) Investigators. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(21):2302–2310. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.552.
2. Gordeeva M.V. Patient with noncompact myocardium of the left ventricle. // *Kardiologicheskii praktikum (sbornik klinicheskikh razborov) = II Cardiology workshop (collection of clinical reviews)*. Vol. 2. St. Petersburg, 2016:135–149. (In Russ.).
3. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *European heart journal*. 2015;36(41):2793–2867.
4. Blagova O.V., Nedostup A.V., Pavlenko E.V. et al. Myocardial infarction as typical presentation of noncompaction cardiomyopathy. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2016;138(10):80–92. (In Russ.).
5. Cho H.J., Ma J.S. Left ventricular noncompaction progression to dilated cardiomyopathy following acute myocarditis in an early infant twin. *Minerva pediatrica*. 2015; 67(2):199–202.

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

Информация об авторах

А.В. Бестолченков – заведующий отделом сложных судебно-медицинских экспертиз, Бюро судебно-медицинской экспертизы; доцент кафедры патологии медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Тамбов, Россия; [✉] andrey-pirat@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-2069-0825>

Н.И. Топоркова – студентка направления подготовки «Лечебное дело» медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Тамбов, Россия; nin.toporkova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-4639-3906>

Статья поступила в редакцию 15.05.2024; одобрена после рецензирования 06.08.2024; принята к публикации 06.08.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

A.V. Bestolchenkov – Head of the Department of Complex Forensic Medical Examinations, Bureau of Forensic Medical Examination; Associate Professor of the Department of Pathology of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia; [✉] andrey-pirat@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-2069-0825>

N.I. Toporkova – a student of the specialty "Medicine" of the Medical Institute, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russia; nin.toporkova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-4639-3906>

The article was submitted 15.05.2024; approved after reviewing 06.08.2024; accepted for publication 06.08.2024.

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- Мутова Т.В., Затолокина М.А., Суковатых Б.С., Мутов В.Я., Гунов С.В.,
Тверской А.В., Качмарская Л.М., Решетняков Д.В.*
Многогранность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в медицинской практике. 3

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Корчагина М.С., Постников М.А., Бурда Г.К., Симановская О.Е., Рожкова Е.Н., Ратникова А.С.*
Анализ современных методов эндодонтического лечения осложненного кариеса по данным литературы. 15
- Попов В.А., Попова Д.А., Малыгина М.С., Крылов И.А., Горбатова Л.Н., Гржибовский А.М., Горбатова М.А.*
Клиническое изучение эффективности применения гелей на основе метронидазола при лечении воспалительных заболеваний пародонта без нарушения зубодесневого прикрепления (обзор литературы) 25
- Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Чернышова Н.И., Чумаченко А.В., Федорцов А.А.*
Диагностическое и прогностическое значение системы FAS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 32
- Косолапов В.А., Литвинов Р.А., Спасов А.А.*
Экспериментальные модели фиброза 39

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Гндоян И.А., Кузнецова Н.А., Куштарева Л.Б.*
Мониторинг некоторых морфометрических показателей зрительного нерва и сетчатки у лиц без глаукомы и пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в условиях использования различных видов очковой коррекции 48
- Каракозова Е.А., Чаплыгина Е.В., Абоян И.А., Пакус С.М., Каракозов Д.А., Корниенко Н.А.*
Закономерности вариабельности анатомического строения левого предсердия у лиц различных типов телосложения 55
- Кравченко С.В., Трофименко А.И., Сухно И.В., Бузько В.Ю., Гнеуш А.Н.*
Разработка прототипа модульного биопринтера экструзионного типа 60
- Макурдумян Д.А., Подгорнова Е.Н.*
Результаты комплексного лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с аномалиями прикуса 66
- Маскин С.С., Дербенцева Т.В., Александров В.В., Матюхин В.В.,
Бирюлев Д.С., Рашид А., Сигаев С.М.*
Вакуум-ассистированная лапаростомия при перитоните, абдоминальном сепсисе и тяжелой травме живота: методология и практические аспекты 70
- Морозов В.Н.*
Функциональная активность фолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы после воздействия тартразина, нанесения травмы кости и введения селеназы. 76
- Мухин И.В., Зубрицкий К.С.*
Динамика изменений частоты сердечных сокращений, сегмента ST и зубца T у больных желудочковыми нарушениями ритма на фоне сахарного диабета 2-го типа по результатам суточного кардиомониторирования 81
- Наговицына Е.А., Васильева Н.Н.*
Формирование адаптационного потенциала и уровня физического состояния у инвалидов в процессе трудовой деятельности. 87
- Македонова Ю.А., Воробьев А. А., Александров А.В., Ярыгина Е.Н.,
Пузикова А.В., Шишкин В.Д.*
Профилактика послеоперационной контрактуры жевательных мышц с использованием многофункционального гнатического устройства при удалении ретинированных зубов 93

<i>Батурина М.В., Грудина Е.В.</i> Изменение уровней аутоантител к нейрорецепторам в сыворотке крови и ткани головного мозга крыс в динамике при хроническом введении бромкриптина	99
<i>Загородняя Е.Б., Сувырина М.Б., Юркевич А.В., Загородний А.С.</i> Состояние слизистой оболочки полости рта при соматической патологии	104
<i>Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А., Титаренко М.Н., Косицкова М.А., Горбачева Е.Е.</i> Кардиометаболические нарушения у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела	109
<i>Пузикова А.В., Панин С.И., Линченко А.А., Бубликов А.Е.</i> Лапароскопические операции и летальность при перфоративной язве (корреляционно-регрессионный анализ)	118
<i>Петров В.И., Рязанова А.Ю., Токарева Н.С.</i> Эффективность и безопасность применения олокизумаба и левелимаба у больных COVID-19 в 2022 г.: когортное исследование	123
<i>Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Делеске И.А.</i> Особенности диагностики и лечения хронического эндометрита бактериально-вирусной этиологии	128
<i>Фоменко И.В., Касаткина А.Л., Мулина А.А., Ким В.С., Долгова И.В., Тимаков И.Е.</i> Мониторинг частоты и факторов риска рождения детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба в Волгоградском регионе	133
<i>Сорокина А.А., Гаврилова О.А., Корнилова В.В.</i> Современные тенденции в профилактике молярно-резцової гипоминерализации	138
<i>Лецева М.Ю., Коричкина Л.Н., Коротких И.Н., Поселюгина О.Б.</i> Критерии для выделения группы риска по железодефицитной анемии из числа здоровых женщин репродуктивного возраста	142
<i>Перфилова В.Н., Музыка Е.А., Бородкина Л.Е., Тивон Я.В., Катаев В.А., Латыпова Г.М., Кустова М.В., Тюренков И.Н.</i> Оценка влияния густого экстракта травы первоцвета весеннего на физическую работоспособность крыс после хронической алкогольной интоксикации	148
<i>Кондакова Л.И., Бугаева Л.И., Багметова В.В., Сиротенко В.С., Смирнова Т.С.</i> Влияние экзогенного мелатонина на динамику массы тела и уровень белка Клото в крови у самок крыс, подвергшихся длительной темновой депривации	154
<i>Степаненко И.С., С.А. Ямашкин, Михайлова Л.В., Тимофеева А.С., Ахмедов А.Н., Платкова Т.Н.</i> Возможность идентификации 1Н-индолиламиния трифторацетатов с противомикробным действием методом масс-спектрометрии	161
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
<i>Шциморов И.Н., Капдунов К.О.</i> Лечение хронической HCV-инфекции у детей: проблемы и перспективы на региональном уровне	168
<i>Воробьев А.А., Мазунов А.С., Гайворонский А.И., Андриященко Ф.А.</i> Опыт применения пассивного экзоскелета «ЭКЗАР-34» в комплексной реабилитации пациента с посттравматической плексопатией вследствие огнестрельного цервикоторакального ранения (клиническое наблюдение)	173
<i>Бестолченков А.В., Топоркова Н.Г.</i> Некомпактная кардиомиопатия. Случай из практики	181

CONTENT

LECTURE

- Mutova T.V., Zatulokina M.A., Sukovatykh B.S., Mutov V.Ya., Gunov S.V., Tverskoy A.V., Kachmarskaya L.M., Reshetnyakov D.V.*
The versatility of using platelet-enriched autoplasm in medical practice 3

REVIEW ARTICLES

- Korchagina M.S., Postnikov M.A., Burda G.K., Simanovskaya O.E., Rozhkova E.N., Ratnikova A.S.*
Analysis of modern methods of endodontic treatment of complicated caries according to the literature 15
- Popov V.A., Popova D.A., Malygina M.S., Krylov I.A., Gorbatova L.N., Grzybovsky A.M., Gorbatova M.A.*
Clinical study of the effectiveness of the use of metronidazole-based gels in the occurrence of inflammatory periodontal diseases without violations of periodontal attachment (literature review) 25
- Tokmachev R.E., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Chernyshova N.I., Chumachenko A.V., Fedortsov A.A.*
FAS system diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure 32
- Kosolapov V.A., Litvinov R.A., Spasov A.A.*
Experimental models of fibrosis 39

ORIGINAL RESEARCHES

- Gndoyan I.A., Kuznetsova N.A., Kushtareva L.B.*
Monitoring of several morphometric parameters of the optic nerve and retina in persons without glaucoma and patients with primary open-angle glaucoma using various types of spectacle correction 48
- Karakozova E.A., Chaplygina E.V., Aboyan I.A., Pacus S.M., Karakozov D.A., Kornienko N.A.*
Regularities of variability in the anatomical structure of the left atrium in persons of different body types 55
- Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Sukhno I.V., Buz'ko V.Yu., Gneush A.N.*
Development of modular extrusion bioprinter prototype 60
- Makurdumyan D.A., Podgornova E.N.*
Results of the complex treatment of temporomandibular joint disorders in patients with malocclusion 66
- Maskin S.S., Derbentseva T.V., Aleksandrov V.V., Matyukhin V.V., Biriulev D.S., Rachid A., Sigaev S.M.*
Vacuum-assisted laparostomy for peritonitis, abdominal sepsis and severe abdominal injury: methodology and practical aspects 70
- Morozov V.N.*
Functional activity of thyroid gland follicular cells after exposure to tartrazine, bone trauma and administration of selenase 76
- Mukhin I.V., Zubritsky K.S.*
Dynamics of changes in heart rate, ST segment and T-wave on patients with ventricular rhythm disturbances on the background of type 2 diabetes mellitus according to the results of 24-hour cardiac monitoring 81
- Nagovitsyna E.A., Vasilyeva N.N.*
Formation of adaptive potential and level of physical condition in disabled people during the course of labor 87
- Makedonova Yu.A., Vorobyov A.A., Alexandrov A.V., Yarygina E.N., Puzikova A.V., Shishkin V.D.*
Prevention of postoperative contracture of the masticatory muscles using a multifunctional gnathic device when removing retinated teeth 93
- Baturina M.V., Grudina E.V.*
Changes in the autoantibodies levels to neuroreceptors in the blood serum and brain tissue of rats during chronic administration of bromocriptine 99
- Zagorodnyaya E.B., Suvyrina M.B., Yurkevich A.V., Zagorodny A.S.*
The condition of the oral mucosa in somatic pathology 104
- Turkina S.V., Statsenko M.E., Tishchenko I.A., Titarenko M.N., Kosivtsova M.A., Gorbacheva E.E.*
Cardio-metabolic disorders in a patient with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight 109

<i>Puzikova A.V., Panin S.I., Linchenko A.A., Bublikov A.E.</i> Laparoscopic surgery and mortality in perforated peptic ulcer (correlation and regression analysis)	118
<i>Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Tokareva N.S.</i> Effectiveness and safety of olokizumab and levilimab in patients with COVID-19 in 2022: a cohort study	123
<i>Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Deleske I.A.</i> Features of diagnosis and treatment of chronic endometritis of bacterial-viral etiology.	128
<i>Fomenko I.V., Kasatkina A.L., Mulina A.A., Kim V.S., Dolgova I.V., Timakov I.E.</i> Monitoring the frequency and risk factors of birth of children with congenital cleft lip and palate in the Volgograd region	133
<i>Sorokina A.A., Gavrilova O.A., Kornilova V.V.</i> Current trends in the prevention of molar-incisal hypomineralisation	138
<i>Leshcheva M.Y., Korichkina L.N., Korotkikh I.N., Poselyugina O.B.</i> Criteria for identifying a risk group for iron deficiency anemia from among healthy women of reproductive age	142
<i>Perfilova V.N., Muziko E.A., Borodkina L.E., Tivon Y.V., Kataev V.A., Latypova G.M., Kustova M.V., Tyurenkov I.N.</i> Assessment of the effect of solid herbal extract of primula veris l on the physical performance of rats after chronic alcohol intoxication.	148
<i>Kondakova L.I., Bugaeva L.I., Bagmetova V.V., Sirotenko V.S., Smirnova T.S.</i> The effect of exogenous melatonin on the dynamics of body weight and the level of Klotho protein in the blood of female rats subjected to prolonged dark deprivation.	154
<i>Stepanenko I.S., Yamashkin S.A., Mikhailova L.V., Timofeeva A.S., Akhmedov A.N., Platkova T.N.</i> Possibility of identifying 1H-indolylaminium trifluoroacetates with antimicrobial activity by mass spectrometry.	161
 GUIDE FOR GENERAL PRACTITIONERS	
<i>Shishimorov I.N., Kaplunov K.O.</i> Treating chronic HCV infection in children: challenges and regional perspectives	168
<i>Vorobiev A.A., Mazunov A.S., Gaivoronsky A.I., Andruschenko A.F.</i> Experience of using the passive exoskeleton EXAR-34 in complex rehabilitation of a patient with post-traumatic plexopathy due to gunshot cervicothoracic wound (clinical observation).	173
<i>Bestolchenkov A.V., Toporkova N.G.</i> Non-compact cardiomyopathy. A case from practice	181

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ РАБОТ В ЖУРНАЛЕ

В ежеквартальный научно-практический журнал «Вестник Волгоградского государственного медицинского университета» (<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>) принимаются оригинальные научно-исследовательские статьи, соответствующие следующим отраслям науки и группам специальностей научных работников в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени:

Медицинские науки	3.1.4. Акушерство и гинекология
	3.1.5. Офтальмология
	3.1.7. Стоматология
	3.1.8. Травматология и ортопедия
	1.5.5. Физиология человека и животных
	1.5.22. Клеточная биология
	3.1.18. Внутренние болезни
	3.1.20. Кардиология
	3.1.9. Хирургия
	3.1.13. Урология и андрология
	3.3.1. Анатомия человека
	3.3.2. Патологическая анатомия
	3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Работы должны являться оригинальными исследованиями авторов, имеющими существенное значение для соответствующей области научных знаний. Работа должна сопровождаться направительным письмом организации и содержать собственноручные подписи всех авторов и направление в печать руководителя подразделения. Размер статьи – до 8–10 страниц, включая таблицы и все иллюстративные материалы. Стоимость публикации в журнале составляет 4800 руб. Оплата не взимается в случае, если среди авторов статьи имеются аспиранты и члены редколлегии журнала «Вестник ВолГМУ».

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ

Статья предоставляется в печатном варианте с подписями всех авторов и в электронном варианте на CD или по электронной почте на адрес vestnik@volgmed.ru в текстовом формате «.doc». Статья оформляется с полями по 2,5 см со всех сторон, набор через 1,5 интервала, абзацный отступ 1,25 см. Основной шрифт – Times New Roman, 14. Таблицы, схемы и рисунок помещаются в тексте по ходу изложения.

Титульная часть должна содержать:

- индекс УДК;
- название статьи;
- инициалы и фамилии авторов;
- наименование организации, подразделения (обязательны цифровые сноски от фамилий авторов при наличии нескольких организаций);
- развернутую аннотацию (до 250 слов) или резюме (250–300 слов), которое содержит введение, материалы и методы, результаты, выводы;
- ключевые слова (3–15);
- сведения о финансировании, благодарности (при наличии).

Английский перевод титульной части: название, авторы, организация, аннотация (резюме), ключевые слова.

Текст статьи излагается в соответствии с пунктами:

- цель работы;
- методика исследования;
- результаты исследования и обсуждение;
- заключение.

После текста статьи должны быть размещены:

– СПИСОК ИСТОЧНИКОВ – перечень затекстовых библиографических ссылок, включающий записи только на ресурсы, которые упомянуты или цитируются в основном тексте статьи. Библиографические записи в СПИСКЕ ИСТОЧНИКОВ нумеруют и располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи: 1, 2, 3 и т.д. В тексте ссылки ставятся в квадратных скобках. Дополнительно приводят перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице (REFERENCES). Оба списка должны быть оформлены стилем Vancouver Style;

– сведения об авторах: ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail, контактный (мобильный) телефон каждого автора, ORCID (при наличии).

Также необходимо указать почтовый адрес одного из авторов для пересылки журналов при оформлении подписки.

Основные сведения об авторах содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т.п.);

– адрес организации (учреждения), её подразделения, где работает или учится автор (город и страна);

– электронный адрес автора (e-mail);

– открытый идентификатор учёного (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации (учреждения), где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес автора приводят без слова "e-mail", после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет». В конце ORCID точку не ставят.

Наименование организации (учреждения), её адрес, электронный адрес и ORCID автора отделяют друг от друга запятыми.

В случае, когда автор работает (учится) в нескольких организациях (учреждениях), сведения о каждом месте работы (учёбы) указывают после имени автора на разных строках и связывают с именем с помощью надстрочных цифровых обозначений.

Иллюстративный материал должен быть подготовлен для черно-белой печати, цветная печать оговаривается с редакцией дополнительно. Подписи под рисунками печатаются непосредственно после рисунка. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать методы окраски и увеличения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

Цитируемая литература приводится после заключения статьи в порядке цитирования источников в тексте статьи. Максимальный объем – 10 источников, указания на публикации старше 10 лет должны являться исключениями (приоритеты, основные методы, общепринятые классификации или стандарты). Не допускаются ссылки на неопубликованные статьи, тезисы и препринты. По диссертационным работам возможны ссылки только на авторефераты.

Список источников должен быть полностью продублирован на английском языке в формате References с указанием при переводе источников с русского языка (In Russ.).

Примеры оформления:

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В. Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии. *Успехи физиологических наук*. 2019;50(4):64–80.

2. Воробьев А.А., Соловьева И.О., Андрищенко Ф.А. и др. Терминология и классификация экзоскелетов. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015;3(55):71–78.

3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.

4. Деларю В.В., Туровская Н.Г. Специальная психология: учебное пособие. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2018. 164 с.

5. Кочконян А.С., Арутюнян Ю.С., Кочконян Т.С. и др. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. 188 с.

REFERENCES

1. Kuznik B.I., Davydov S.O., Landa I.V. Nerve growth factor (NGF) and its role in conditions of norm and pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in physiological sciences*. 2019;50(4):64–80. (In Russ.).

2. Vorobyev A.A., Solovyeva I.O., Andriushchenko F.A., Zasyapkina O.A., Krivonozhkina P.S., Pozdnjakov A.M. Terminology and classification of exoskeletons. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University*. 2015;3(55):71–78. (In Russ.).

3. Santucci D., Racca A., Alleva E. When nerve growth factor met behavior. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1331:205–214. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7_13.

4. Delarue V.V., Turovskaya N.G. Special psychology: textbook. Volgograd: VolgGMU Publishing House; 2018. 164 p. (In Russ.).

5. Kochkonyan A.S., Harutyunyan Yu.S., Kochkonyan T.S. et al. Clinical anatomy of teeth and dentoalveolar segments. Stavropol: StGMU Publishing House; 2015. 188 p. (In Russ.).

ПОДГОТОВКА К ПУБЛИКОВАНИЮ И ИЗДАТЕЛЬСКИЕ ПРАВА

Окончательное решение о публикации принимается на заседании редакционной коллегии с учетом заключения рецензента.

Научное издание

**Вестник Волгоградского государственного медицинского университета/
Journal of Volgograd State Medical University**

<https://journals.eco-vector.com/1994-9480>

Ежеквартальный научно-практический журнал. Том 21, № 3. 2024

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-79562 от 27.11.2020 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция – июнь 2024 г.), утвержденный Президиумом Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Редактирование *Н. Н. Золиной*
Компьютерная верстка *М. Ю. Лепеско*
Дизайн обложки *С. И. Помещиков*
Предпечатная подготовка обложки *С. Е. Акимова*

Директор Издательства ВолгГМУ *И. В. Казимирова*

Дата выхода в свет 30.09.2024 г.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times New Roman. Уч.-изд. л. 20,76. Усл.-печ. л. 22,09 + 0,23 (подписная карточка).
Тираж 100 экз. Заказ № 268.

Цена свободная.

Учредитель:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес издателя:
400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Адрес редакции:
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Отпечатано в производственно-полиграфическом отделе Издательства ВолгГМУ.
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Подписной индекс: ПП653



ISSN 1994-9480



9 771994 948340 >