



Учредитель и издатель журнала:  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в перечень научных специализированных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

- 3.1. Клиническая медицина;**
- 3.2. Профилактическая медицина;**
- 3.3. Медико-биологические науки;**
- 3.4. Фармацевтические науки**

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций РИНЦ.

Электронная версия журнала размещена на сайтах:  
<https://umj.usma.ru>;  
[https://elibrary.ru/title\\_about\\_new.asp?id=25202](https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id=25202)

**Адрес учредителя и издателя:** 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3  
**E-mail:** [uralmedjournal@gmail.com](mailto:uralmedjournal@gmail.com)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.

Территория распространения: Российская Федерация

Язык: русский

Издается шесть раз в год

Цена – свободная

Индекс для подписки по каталогу E18014.

Оригинал-макет изготовлен в типографии ИП Копыльцов П.И.

394052, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Маршала Неделина, д. 27, кв. 56.

Тел.: 8-950-765-69-59. E-mail: [Kopyltsow\\_Pavel@mail.ru](mailto:Kopyltsow_Pavel@mail.ru)

**УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ** Том 22  
№ 4  
**URAL MEDICAL JOURNAL** 2023

**Главный редактор**

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

**Editor-in-chief**

Kovtun O.P., Ekaterinburg, Russia

**Заместитель главного редактора**

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

**Deputy Editor-in-chief**

Vakhlova I.V., Ekaterinburg, Russia

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия  
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия  
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия  
Казачков Е.Л., Челябинск, Россия  
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия  
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия  
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия  
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия  
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия  
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия  
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

**EDITORIAL BOARD**

Bazarnyi V.V., Ekaterinburg, Russia  
Borzunov D.Yu., Ekaterinburg, Russia  
Volkova L.I., Ekaterinburg, Russia  
Kazachkov E.L., Chelyabinsk, Russia  
Izmozherova N.V., Ekaterinburg, Russia  
Leshchenko I.V., Ekaterinburg, Russia  
Maksimov D.M., Ekaterinburg, Russia  
Oboskalova T.A., Ekaterinburg, Russia  
Rudnov V.A., Ekaterinburg, Russia  
Smolenskaya O.G., Ekaterinburg, Russia  
Ufimtseva M.A., Ekaterinburg, Russia

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Баранов А.А., Москва, Россия  
Важенин А.В., Челябинск, Россия  
Владими́рофф Ю.В., Кембридж,  
Великобритания  
Голухова Е.З., Москва, Россия  
Драпкина О.М., Москва, Россия  
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия  
Москалев А.А., Сыктывкар, Россия  
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия  
Олесен Дж, Копенгаген, Копенгаген,  
Дания  
Стародубов В.И., Москва, Россия  
Усачев Д.Ю., Москва, Россия

**EDITORIAL COUNCIL**

Baranov A.A., Moscow, Russia  
Vazhenin A.V., Chelyabinsk, Russia  
Wladimiroff Ju.W., Cambridge,  
United Kingdom  
Golukhova E.Z., Moscow, Russia  
Drapkina O.M., Moscow, Russia  
Kutepov S.M., Ekaterinburg, Russia  
Moskalev A.A., Syktyvkar, Russia  
Namazova-Baranova L.S., Moscow, Russia  
Olesen Jes, Copenhagen,  
Denmark  
Starodubov V.I., Moscow, Russia  
Usachev D.Yu., Moscow, Russia

## СОДЕРЖАНИЕ

### НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

#### РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ТРАНЗИТОРНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ АМНЕЗИИ ПОСТУПИВШИХ В СТАЦИОНАР.....5

*Рябченко А.Ю., Долгов А.М.*

Неврология

#### ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАНКРЕАТО-ПЛЕВРАЛЬНЫМИ СВИЩАМИ ..... 11

*Ремизов С.И., Андреев А.В., Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Засядько О.В.*

Хирургия

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХЭТАПНЫХ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ЭХИНОКОККОЗОМ ПЕЧЕНИ ..... 18

*Краснов А.О., Краснов К.А., Пельц В.А., Краснов О.А., Павленко В.В.*

Хирургия

#### ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН ЗА 2012-2021 ГОДЫ ..... 27

*Шулаев А.В., Гайнетдинов К.И.*

Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

#### ВЫЯВЛЕНИЕ ЗОН РИСКА ПО КОЭФФИЦИЕНТУ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ И ФАКТОРАМ ОБРАЗА ЖИЗНИ НА УРОВНЕ РЕГИОНА..... 36

*Бобкова Е.В., Ефимова Н.В.*

Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

#### ОСОБЕННОСТИ ПАРАВУЛЬНАРНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОЖЕ И МЫШЦАХ ПРИ ВЗРЫВНОЙ РАНЕ ПРИ ВАРИАНТАХ РАННЕГО ЛОКАЛЬНОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ РЕПАРАТИВНО АКТИВНОГО ПРЕПАРАТА ..... 44

*Шперлинг И.А., Коуров А.С., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В., Зиновьев Е.В., Баженов М.В., Ростовцев С.О., Кузьмина О.Ю.*

Фармакология, клиническая фармакология

#### АНАЛИЗ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ НА МОДЕЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ..... 61

*Изможерова Н.В., Базарный В.В., Бахтин В.М., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю.*

Фармакология, клиническая фармакология

#### МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА ПОСЛЕ ТРАВМЫ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)..... 69

*Берест И.Е.*

Оториноларингология / Патологическая физиология

#### ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗА И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА КАК МАРКЕРЫ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ У ПОДРОСТКОВ ..... 77

*Быков Ю.В.*

Патологическая физиология

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

#### КОМБИНАЦИЯ ИЗВЕСТНЫХ СПОСОБОВ КОСТНОЙ АУТОПЛАСТИКИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА II СТЕПЕНИ ПО HARTOFILAKIDIS У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ ..... 85

*Назаров В.А., Закревский К.В., Согомонян Л.В.*

Травматология и ортопедия

### ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

#### ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ..... 92

*Хисомов К.Х., Ондар В.С., Хисомов Х.К.*

Травматология и ортопедия

#### МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДИНАМИКИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ..... 102

*Косова А.А., Чалана В.И., Ковтун О.П.*

Эпидемиология

#### ТЕЛЕМЕДИЦИНА ИНСУЛЬТА: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И ЗАВТРА ..... 113

*Алашеев А.М., Белкин А.А., Праздничкова Е.В.*

Неврология

#### НАРУШЕНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ..... 119

*Быков Ю.В., Батулин В.А.*

Патологическая физиология

#### ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН. ЕСТЬ ЛИ ОСОБЕННОСТИ? ..... 128

*Бродовская Т.О., Аребьев Э.В., Гришина И.Ф., Петровских М.И.*

Кардиология

#### СОВРЕМЕННЫЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОМЕТРИОЗА ..... 140

*Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А., Чижова А.В., Пацюк О.В.*

Акушерство и гинекология

# CONTENTS

## ORIGINAL ARTICLES

<b>RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CASES OF TRANSIENT GLOBAL AMNESIA ADMITTED TO THE HOSPITAL</b> .....5 <i>Ryabchenko A.Yu., Dolgov A.M.</i> Neurology	
<b>PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND CHOICE OF TREATMENT TACTICS FOR PATIENTS WITH PANCREATIC-PLEURAL FISTULAS</b> ..... 11 <i>Remizov S.I., Andreev A.V., Durlshter V.M., Gabriel S.A., Zasyadko O.V.</i> Surgery	
<b>EFFICIENCY OF TWO-STAGE EXTENSIVE RESECTION INTERVENTIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED ECHINOCOCCOSIS OF THE LIVER</b> ..... 18 <i>Krasnov A.O., Krasnov K.A., Pelz V.A., Krasnov O.A., Pavlenko V.V.</i> Surgery	
<b>EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF UROLITHIASIS AMONG THE ADULT POPULATION OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN IN 2012–2021</b> ..... 27 <i>Shulaev A.V., Gainetdinov K.I.</i> Public health and health organization, sociology and history of medicine	
<b>IDENTIFICATION OF RISK ZONES ACCORDING TO THE RATE OF TOTAL MORTALITY AND LIFESTYLE FACTORS AT THE REGIONAL LEVEL</b> ..... 36 <i>Bobkova E.V., Efimova N.V.</i> Public health and health organization, sociology and history of medicine	
<b>PECULIARITIES OF PARAVULVAR MICROCIRCULATION IN SKIN AND MUSCLE IN BLAST WOUND WITH VARIANTS OF EARLY LOCAL INJECTION OF REPARATIVE ACTIVE AGENT</b> ..... 44 <i>Sperling I.A., Kourov A.S., Shulepov A.V., Sperling N.V., Zinoviev E.V., Bazhenov M.V., Rostovtsev S.O., Kuzmina O.Yu.</i> Pharmacology, clinical pharmacology	
<b>ANALYSIS OF THE TOXIC EFFECTS OF FLUOROQUINOLONES IN LABORATORY RABBIT MODELS</b> ..... 61 <i>Izmozherova N.V., Bazarnyi V.V., Bakhtin V.M., Polushina L.G., Maksimova A.Yu.</i> Pharmacology, clinical pharmacology	
<b>MACROSCOPIC EVALUATION OF NASAL MUCOSAL REGENERATION AFTER TRAUMA (EXPERIMENTAL STUDY)</b> ..... 69 <i>Berest I.Ye.</i> Otorhinolaryngology / Pathological physiology	
<b>GLUTATHIONE PEROXIDASE AND SUPEROXIDE DISMUTASE AS MARKERS OF BRAIN DYSFUNCTION IN ADOLESCENTS WITH DIABETIC KETOACIDOSIS</b> ..... 77 <i>Bykov Yu.V.</i> Pathological physiology	
<b>CASE REPORT</b>	
<b>COMBINATION OF KNOWN METHODS OF BONE AUTOPLASTY IN HARTOFILAKIDIS GRADE 2 DYSPLASTIC HIP ARTHROPLASTY IN A PATIENT WITH SEVERE ASSOCIATED PATHOLOGY</b> ..... 85 <i>Nazarov V.A., Zakrevsky K.V., Sogomonyan L.V.</i> Traumatology and orthopedics	
<b>LITERATURE REVIEWS</b>	
<b>PERIOPERATIONAL MANAGEMENT OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS BASED ON A COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT FOR ENDOPROSTHETICS OF LARGE JOINT</b> ..... 92 <i>Khisomov K.Kh., Ondar V.S., Khisomov Kh.K.</i> Traumatology and orthopaedics	
<b>METHODS FOR MODELLING AND FORECASTING DYNAMICS OF INFECTIOUS DISEASES</b> ..... 102 <i>Kosova A.A., Chalapa V.I. Kovtun O.P.</i> Epidemiology	
<b>STROKE TELEMEDICINE: YESTERDAY, TODAY AND TOMORROW</b> ..... 113 <i>Alashev A.M., Belkin A.A., Prazdnichkova E.V.</i> Neurology	
<b>DISRUPTION OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETES MELLITUS</b> ..... 119 <i>Bykov Yu.V., Baturin V.A.</i> Pathological anatomy	
<b>ACUTE CORONARY SYNDROME IN WOMEN. ARE THERE ANY SPECIAL FEATURES?</b> ..... 128 <i>Brodovskaya T.O., Arebev E.V., Grishina I.F., Petrovskikh M.I.</i> Cardiology	
<b>MODERN NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS</b> ..... 140 <i>Kudryavtseva E.V., Geets A.V., Mangileva Ya.A., Chizhova A.V., Patsyuk O.V.</i> Obstetrics and gynecology	

## Ретроспективный анализ случаев транзиторной глобальной амнезии поступивших в стационар

Александр Юрьевич Рябченко✉, Александр Михайлович Долгов

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия  
✉ [nevrolog2007@inbox.ru](mailto:nevrolog2007@inbox.ru)

### Аннотация

**Введение.** Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) представляет собой клинический синдром, основным клиническим проявлением которого является внезапное развитие антероградной и ретроградной амнезии, продолжительностью не более 24 часов, без другой общемозговой или очаговой неврологической симптоматики. **Цель работы** – выявить особенности клинических проявлений и данных дополнительных методов обследования пациентов с синдромом ТГА, направленных в первичное сосудистое отделение с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). **Методы исследования.** В исследование были включены 16 пациентов с транзиторной глобальной амнезией, выставленной согласно диагностическим критериям Hodges and Warlow, 1990. Всем пациентам проведен детальный неврологический и общесоматический осмотр. Выполнены: электрокардиография, мультиспиральная компьютерная томография головы, эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы и шеи, лабораторное обследование (липидный спектр). Для оценки когнитивных нарушений использовалась шкала оценки краткого психического статуса. **Результаты.** У большинства пациентов отмечалось повышенное артериальное давление (АД). Ведущим триггерным фактором транзиторной глобальной амнезии был стресс. Длительность амнезии составила от 1,5 до 5 часов. Отмечалось значительное нарушение кратковременной памяти. У пациентов на первые–вторые сутки госпитализации когнитивные функции по краткой шкале оценки психического статуса были в норме у 50 %, но уже на 5–7 сутки отклонения наблюдались только у 12,5 % пациентов. У 6 пациентов были обнаружены ультразвуковые маркеры атеросклероза в виде утолщения комплекса интима-медиа и дислипидемии. У большинства пациентов были обнаружены признаки гипертрофии левого желудочка. **Обсуждение.** ТГА является относительно редким состоянием и малоизученным синдромом. В связи с внезапностью клинических проявлений ТГА требует дифференциальной диагностики с острыми нарушениями мозгового кровообращения, эпилепсией, острой гипертонической энцефалопатией, психогенной амнезией. **Заключение.** Клиническими особенностями ТГА, выявленными у пациентов, было наличие артериальной гипертензии в анамнезе, повышенное АД во время эпизода ТГА. Ведущим провоцирующим фактором был стресс. Эпизод ТГА возникал преимущественно в первой половине дня. У большинства пациентов при поступлении фиксировали жалобы на головную боль. Когнитивные нарушения, выявленные у пациентов на первые–вторые сутки заболевания, быстро регрессировали до нормы. У большинства пациентов была определена гипертрофия левого желудочка.

**Ключевые слова:** транзиторная глобальная амнезия, нарушение памяти, острое нарушение мозгового кровообращения

**Для цитирования:** Рябченко А.Ю., Долгов А.М. Ретроспективный анализ случаев транзиторной глобальной амнезии поступивших в стационар. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(4):5–10. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-5-10>

© Рябченко А.Ю., Долгов А.М., 2023  
© Ryabchenko A.Yu., Dolgov A.M., 2023

**Retrospective analysis of cases of transient global amnesia admitted to the hospital**

Alexander Yu. Ryabchenko✉, Alexander M. Dolgov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia  
✉nevrolog2007@inbox.ru**Abstract**

**Introduction** Transient global amnesia (TGA) is a clinical syndrome, the main clinical manifestation of which is sudden development of anterograde and retrograde amnesia, lasting not more than 24 hours, without other general cerebral or focal neurological symptoms. **The aim of the work** was to reveal the peculiarities of clinical manifestations and data of additional methods of examination of patients with TGA syndrome referred to the primary vascular department with suspected acute cerebral circulation disorder (ACCD). **Materials and methods** The study included 16 patients with transient global amnesia diagnosed according to the diagnostic criteria of Hodges and Warlow (1990). All patients underwent a detailed neurological and general medical examination. Electrocardiography, multispiral computer tomography of the head, echocardiography, ultrasound duplex scanning of the main arteries of the head and neck, laboratory examination (lipid spectrum) were performed. The Brief Mental Status Rating Scale was used to assess cognitive impairment. **Results** The majority of patients had elevated blood pressure (BP). The leading trigger factor of transient global amnesia was stress. The duration of amnesia ranged from 1.5 to 5 hours. There was a significant impairment of short-term memory. On the first and second days of hospitalization, 50 % of patients had normal cognitive functions on a brief mental status assessment scale, but by the 5th–7th day only 12.5 % of patients had abnormalities. Ultrasound markers of atherosclerosis in the form of intima-media complex thickening and dyslipidemia were found in 6 patients. Signs of left ventricular hypertrophy were found in the majority of patients. **Discussion** TGA is a relatively rare condition and an understudied syndrome. Due to its suddenness of clinical manifestation, TGA requires differential diagnostics with acute cerebral circulatory disorders, epilepsy, acute hypertensive encephalopathy and psychogenic amnesia. **Conclusion** The clinical features of TGA identified in the patients were a history of arterial hypertension, elevated BP during an episode of TGA. The leading provoking factor was stress. TGA episode occurred predominantly in the first half of the day. The majority of patients had complaints of headache on admission. Cognitive disorders detected in patients on the first and second days of the disease quickly regressed to normal. Left ventricular hypertrophy was detected in most patients.

**Keywords:** transient global amnesia, memory impairment, acute cerebral circulation disorder

**For citation:** Ryabchenko AYu, Dolgov AM. Retrospective analysis of cases of transient global amnesia admitted to the hospital. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):5-10. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-5-10>

**ВВЕДЕНИЕ**

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) – клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием антероградной, а также в ряде случаев ретроградной амнезией, продолжительностью до 24 часов и отсутствием других неврологических нарушений [1]. Одно из первых упоминаний внезапного развития ретро- и антероградной амнезии связано с работой R. Benon 1909 года, в которой было описано расстройство *ictus amnésique*, развившееся на фоне органического расстройства головного мозга [2]. Это отличалось от концепции развития нарушений памяти конца 19 века, связывающих амнезию, прежде всего, с истерическими нарушениями [3]. В 1959 г. M.V. Bender представил описание 12 пожилых пациентов с «синдромом изолированного эпизода спутанности сознания с амнезией» [4]. В 1964 г. C. Miller Fisher and R.D. Adams впервые использовали термин ТГА в описании группы па-

циентов [5]. Распространенность ТГА в популяции по данным различных исследований составляет от 3 до 11 случаев на 100 тыс. населения [6]. Этиология ТГА остается до сих пор не ясной. Существует несколько теорий возникновения ТГА [7]. Отмечается связь ТГА и мигрени, считается, что в патогенезе ТГА имеет значение распространяющаяся корковая депрессия, проходящая через структуры гиппокампа, которая может вызвать транзиторную дисфункцию гиппокампальной области с развитием клиники ТГА [8]. Ишемическое поражение височной доли и гиппокампа также считается одним из механизмов развития ТГА. Это подтверждается обнаружением у пациентов с ТГА признаков цитотоксического отека и гиперинтенсивных очагов в области СА1 аммонова рога гиппокампа при диффузионно-взвешенной (ДВИ) магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9, 10, 11]. Наиболее информативным является проведение МРТ в режиме ДВИ

через 24–48 часов после эпизода ТГА [12]. Несмотря на наличие фактов, подтверждающих ишемический механизм развития ТГА, отсутствуют доказательства причинно-следственных отношений между экстра- и интракраниальным атеросклерозом, вазоконстрикторными реакциями и развитием ТГА [13]. Верификация сосудистой теории патогенеза развития ТГА основывается также на работах, изучающих расстройство церебральной венозной циркуляции [14, 15]. Ряд исследований подтверждает наличие нарушений интрацеребрального венозного кровообращения в виде ослабления клапана внутренней яремной вены [16], тем не менее, некоторые научные исследования не подтверждают патогенетической связи венозной недостаточности, как в покое, так и при проведении пробы Вальсальвы [17]. Для ТГА характерно наличие предрасполагающих факторов, прежде всего, стресса, развитие которого может быть связано как с физическими факторами, такими как воздействие горячей или холодной воды, физической нагрузки, так и с психоэмоциональным воздействием и наличием в анамнезе мигрени [18, 19]. Редкие случаи семейных форм ТГА могут свидетельствовать о генетических детерминантах заболевания, что требует дальнейшего изучения [20]. В настоящее время отсутствует единая схема патогенеза ТГА, следовательно, изучение клинических проявлений, факторов риска, особенностей патофизиологии ТГА является современной актуальной задачей для неврологов и смежных специалистов.

**Цель работы** – выявить особенности клинических проявлений и данных дополнительных методов обследования пациентов с синдромом ТГА, направленных в первичное сосудистое отделение с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В исследование включены 16 пациентов, поступивших в первичное сосудистое отделение больницы им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга в 2020–2021 гг. Исследуемая группа представлена 4 мужчинами (25 %) и 12 женщинами (75 %). Средний возраст – (65,6±0,2) лет (от 50 до 78 лет). Всем пациентам проводили неврологический и общесоматический осмотры. При поступлении в стационар выполняли электрокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию, которую при необходимости повторяли на вторые сутки госпитализации. В первый час госпитализации проводили лабораторную диагностику, включавшую клинический развернутый анализ крови, коагулограмму, уровень глюкозы. На вторые сутки госпитализации проводили эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных сосудов головы и шеи, консультацию кардиолога, биохимический анализ крови с оценкой липидного спектра, консультацию клинического психолога. Всем пациентам проводили исследование по шкале оценки краткого психического статуса (MMSE) и при необходимости полное нейропсихологическое обследование.

Диагноз ТГА устанавливали согласно диагностическим критериям Hodges and Warlow, 1990 [21]. Согласно этим критериям проводили интервью со свидетелем остро возникших нарушений памяти больного. Фиксировали отсутствие признаков спутанности и помрачения сознания во время эпизода амнезии. Определяли отсутствие других когнитивных нарушений, сохранность личностной идентификации, отсутствие очаговой неврологической симптоматики, признаков эпилептического приступа, отсутствие в недавнем прошлом черепно-мозговой травмы, отсутствие амнестических нарушений длительностью более 24 часов. Статистическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2019.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В исследуемой группе у 14 пациентов эпизод ТГА отмечался впервые, у двух пациентов ТГА отмечалась два и пять лет назад. У двух пациентов (12,5 %) на момент возникновения ТГА был нормальный уровень АД, у 14 пациентов (87,5 %) отмечался подъем АД. У 13 пациентов (81,2 %) ранее был выставлен диагноз артериальной гипертензии, из них 9 (56,2 %) имели артериальную гипертензию 1 степени, три (18,7 %) – артериальную гипертензию 2 степени, один (6,2%) – артериальную гипертензию 3 степени. Подъем АД свыше 200/100 мм рт.ст. отмечался у двух пациентов (12,5 %). Кроме артериальной гипертензии у одного пациента (6,2 %) был сахарный диабет 2 типа, а у двух (12,5 %) наблюдалось нарушение сердечного ритма в виде пароксизмальной фибрилляции предсердий, и два пациента (12,5 %) из исследуемой группы имели анамнестические данные о перенесенном ранее ишемическом инсульте.

Были проанализированы провоцирующие факторы. Так, у пяти пациентов (31,3 %) развитию ТГА предшествовала стрессовая ситуация. У двух пациентов (12,5 %) симптоматика развилась после приема горячего душа. У одного пациента (6,2 %) возникли симптомы после приема большого количества кофе. У двух пациентов (12,5 %) развитию ТГА предшествовали диагностические процедуры: в одном случае фиброгастроуденоскопия, в другом случае – колоноскопия. У четырех пациентов (25 %) не было очевидных провоцирующих факторов.

У 11 пациентов (68,8 %) ТГА возникла в утренние часы или в первой половине дня, у двух пациентов (12,5 %) симптомы возникли после обеда, у трех пациентов (18,7%) – вечером. Головная боль присутствовала при поступлении в стационар у 12 пациентов (75 %), из них 11 женщин и один мужчина, у четырех пациентов (25 %) головная боль не отмечалась. Длительность амнезии варьировала от 1,5 до 5 часов, однако у всех пациентов сохранялись нарушения памяти на период ТГА и событий, предшествующих симптомам заболевания. У пациентов сохранялась ориентация в собственной личности

(все называли свое имя), но 12 (75 %) затруднялись в ответах о дате рождения и возрасте. Отмечалось нарушение ориентировки в месте, пациенты часто спрашивали, где они находятся, и не могли запомнить имя врача, который их осматривал. Семантическая память не нарушалась, однако у трех пациентов (18,7 %) отмечались нарушения эпизодической памяти на события, предшествующие в ближайшие несколько дней до начала ТГА, однако они могли с высокой точностью рассказать о событиях их жизни тридцатилетней давности. При неврологическом осмотре пациентов не было выявлено очаговой неврологической симптоматики. У пациентов не выявлялось расстройство праксиса. Пациенты свободно выполняли инструкции врача, не отмечалось проблем с одеванием, застегиванием пуговиц, не было проявлений конструктивной апраксии. Речевых расстройств также не выявлялось, пациенты полностью понимали обращенную речь и могли правильно говорить сложными предложениями, свободно оперируя словами. У пациентов не фиксировалось расстройств зрительного гнозиса, они могли назвать представленные им предметы и описать их функцию. Нейропсихологическое обследование в первые часы госпитализации было выполнено четырем пациентам. Было обнаружено выраженное расстройство кратковременной памяти, пациенты не могли запомнить и воспроизвести через две минуты три слова, предложенных для запоминания. При проведении исследования по шкале MMSE на первые и вторые сутки госпитализации у двух пациентов (12,5 %) балл по шкале соответствовал легкой деменции, у четырех (25 %) – умеренным когнитивным нарушениям, у двух (12,5 %) – легким когнитивным нарушениям, а у восьми пациентов (50 %) баллы соответствовали нормальным значениям. Повторное исследование, проводившееся на пятые–седьмые сутки, выявило умеренные когнитивные нарушения только у двух пациентов (12,5 %), у остальных пациентов показатели соответствовали норме. При оценке липидного спектра у пяти пациентов (31,3 %) выявлена гиперхолестеринемия с повышением уровня общего холестерина свыше 6,2 ммоль/л, у шести пациентов (37,5 %) отмечалось повышение уровня липопротеидов низкой плотности свыше 2,7 ммоль/л, у трех пациентов (18,8 %) уровень триглицеридов превышал значение 1,7 ммоль/л. При проведении дуплексного сканирования экстракраниальных артерий головы и шеи у всех пациентов выявлен атеросклероз с формированием бляшек и гемодинамически незначимого стеноза общей или внутренней сонной артерий с одной или с обеих сторон. У шести пациентов (37,5 %) отмечалось утолщение комплекса интима-медиа на задней стенке общей сонной артерии более 0,9 мм. При эхокардиографии обнаружены признаки ремоделирования сердца с развитием гипертрофии левого желудочка у 10 пациентов (62,5%). При МСКТ при поступлении и при необходимости проведенного контрольного исследования на

вторые сутки госпитализации не было обнаружено признаков очагового поражения головного мозга.

### ОБСУЖДЕНИЕ

ТГА относится к относительно редким состояниям, в связи с этим отмечается недостаточная осведомленность врачей первичного звена и специалистов об этом синдроме. ТГА в целом рассматривается как доброкачественный патологический процесс, однако требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имеющими относительно неблагоприятные исходы. Так, наличие клинических проявлений в виде внезапно возникающих расстройств памяти, часто на фоне триггерных факторов, таких как стресс, а также преобладание лиц пожилого возраста и сопутствующей сердечнососудистой патологии, вызывают необходимость дифференцировать ТГА с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и инсультом. Тем не менее, наличие изолированного транзиторного расстройства, главным образом кратковременной памяти, отсутствие других нарушений высших корковых функций, исключение очаговой неврологической симптоматики позволяют предполагать наличие у пациентов ТГА. МСКТ исследование, проведенное на первые и вторые сутки госпитализации, не определило очаговых изменений в веществе головного мозга. Учитывая пароксизмальность симптоматики и ограниченность по времени амнестического синдрома в дифференциальном ряду рассматривалась транзиторная эпилептическая амнезия (ТЭА). ТЭА относится к подтипам фокальной эпилепсии. Эпизоды ТЭА чаще возникают во время пробуждения и характеризуются более коротким периодом амнезии, чем ТГА, который составляет обычно от 30 до 60 минут [22]. Антероградная амнезия при ТЭА, как правило, неполная, и пациенты могут вспомнить некоторые события, которые происходили с ними во время приступа. У пациентов с ТЭА имеют место другие эпилептические приступы, характерные для височной эпилепсии и специфические провоцирующие факторы [23]. В нашей группе пациентов не было характерных клинико-anamnestических характеристик для ТЭА. Синдром ТГА может быть связан с развитием острой сердечнососудистой патологии, например с кардиомиопатией Такоцубо [24]. Пациенты с ТГА должны быть кардиологически обследованы, включая проведение электрокардиографии, эхокардиографии и, при необходимости, тропонинового теста [25]. Амнестические расстройства могут возникать при резком повышении уровня АД, которое может привести к развитию острой гипертонической энцефалопатии. Однако клинические проявления острой гипертонической энцефалопатии не ограничиваются лишь амнестическим синдромом [26]. В связи с тем, что патогенез данного состояния связан со срывом ауторегуляции мозгового кровотока, с развитием отека головного мозга, сопровождающимся появлением общемозговой симптоматики в виде спутанности сознания, головной боли, тошноты, рво-

ты, очаговой симптоматикой в виде зрительных расстройств, таких как фотопсии, скотомы, гемианопсии и зрительная агнозия, а также речевых расстройств и психомоторного возбуждения. При исследовании на МРТ с контрастным усилением у этой группы пациентов может быть обнаружен рентгенологический феномен задней обратимой лейкоэнцефалопатии [27]. У пациентов исследуемой группы отсутствовали клинические проявления острой гипертонической энцефалопатии, так как у них не было интенсивной головной боли, зрительных нарушений, речь была правильная, они полностью понимали обращенную речь. Пациенты критически относились к собственному состоянию.

Внезапное нарушение памяти характерно для диссоциативной или психогенной амнезии, развитие которой обычно связано с эмоциональным стрессом, конфликтными ситуациями и проявляется преимущественным развитием ретроградной автобиографической памяти, пациенты, как правило, не могут вспомнить события предшествующие триггерной ситуации, вплоть до нарушения личностной идентификации [28]. Длительность амнезии может варьировать от нескольких часов до десятилетий [29]. В исследуемой группе у 5 пациентов стресс рассматривался, как провокатор, что соответствует современ-

ным представлениям о факторах риска ТГА [30, 31]. Однако у наших пациентов не отмечалось наличие автобиографической амнезии, характерной для диссоциативного расстройства [32].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническими особенностями ТГА, выявленными у пациентов, было наличие артериальной гипертензии в анамнезе, повышенное АД во время эпизода ТГА. Ведущим провоцирующим фактором был стресс. Эпизод ТГА возникал преимущественно в первой половине дня. У большинства пациентов при поступлении фиксировалась жалоба на головную боль. Когнитивные нарушения, выявленные у пациентов на первые-вторые сутки заболевания, быстро регрессировали до нормы. У большинства пациентов была определена гипертрофия левого желудочка.

Таким образом, ТГА – это синдром, который необходимо диагностировать у пациентов с внезапно возникшей антероретроградной амнезией, сопровождающейся нарушением кратковременной памяти и требующей проведения тщательной дифференциальной диагностики для исключения потенциально неблагоприятных состояний, связанных с ТИА, острой гипертонической энцефалопатией, эпилептической и психогенной амнезией.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

#### Этическая экспертиза

Исследование получило одобрение локального этического комитета Оренбургского ГМУ.

#### Информированное согласие

От всех включенных в исследование пациентов получено добровольное информированное согласие.

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

#### Ethical expertise

The study was approved by the local ethics committee of the Orenburg State Medical University.

#### Informed consent

Voluntary informed consent was obtained from all patients included in the study.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Bartsch T, Butler C. Transient amnesic syndromes. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):86–97. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.264>.
2. Benon R. Les ictus amnésiques dans les démences 'organiques'. *Ann Méd Psychol*. 1909;67:207–219.
3. Szabo K. Transient global amnesia. *Front Neurol Neurosci*. 2014;34:143–149. <https://doi.org/10.1159/000356431>.
4. Bender MB. Single episode of confusion with amnesia. *Bull N Y Acad Med*. 1960;36(3):197–207.
5. Fisher CM, Adams RD. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand*. 1964;40(suppl 9):1–83.
6. Lauria G, Gentile M, Fassetta G et al. Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. Results of a community-based study. *Acta Neurol Scand*. 1997;95(5):303–310. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1997.tb00215.x>.
7. Sparaco M, Pascarella R, Muccio CF, Zedde M. Forgetting the unforgettable: transient global amnesia. Part I: pathophysiology and etiology. *J Clin Med*. 2022;11(12):3373. <https://doi.org/10.3390/jcm11123373>.
8. Liampas I, Raptopoulou M, Mpourlios S et al. Migraine in transient global amnesia: a meta-analysis of observational studies. *J Neurol*. 2022;269(1):184–196. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10363-y>.
9. Перкович Р., Бульжан К., Владетич М. с соавт. Транзиторная глобальная амнезия с двусторонним ишемическим поражением гиппокампа, вызванная эмоциональным стрессом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):89–92. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-89-92>.  
Perkovic R., Buljan K., Vladetic M., Katich F., Mishevich S., Butkovich S.S. Emotional stress-induced transient global amnesia with bilateral hippocampal ischemic lesion. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics = Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019;11(2):89–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-89-92>.
10. Paech D, Kuder TA, Roßmanith C et al. What remains after transient global amnesia (TGA)? An ultra-high field 7 T magnetic resonance imaging study of the hippocampus. *Eur J Neurol*. 2020;27:406–409. <https://doi.org/10.1111/en.14099>.

11. Dandapat S, Bhargava P, Ala TA. Familial transient global amnesia. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):696–697. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.006>.
12. Koksels Y, McKinney AM. Potentially reversible and recognizable acute encephalopathic syndromes: disease categorization and MRI appearances. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(8):1328–1338. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6634>.
13. Baracchini C, Farina F, Ballotta E et al. No signs of intracranial arterial vasoconstriction in transient global amnesia. *J Neuroimaging.* 2015;25(1):92–96. <https://doi.org/10.1111/jon.12090>.
14. Modabbernia A, Taslimi S, Ashrafi M et al. Internal jugular vein reflux in patients with transient global amnesia: a meta-analysis of case-control studies. *Acta Neurol Belg.* 2012;112(3):237–244. <https://doi.org/10.1007/s13760-012-0072-7>.
15. Lochner P, Nedelmann M, Kaps M, Stolz E. Jugular valve incompetence in transient global amnesia. A problem revisited. *J Neuroimaging.* 2014;24(5):479–483. <https://doi.org/10.1111/jon.12042>.
16. Baracchini C, Tonello S, Farina F et al. Jugular veins in transient global amnesia: innocent bystanders. *Stroke.* 2012;43(9):2289–2292. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.654087>.
17. Kang Y, Kim E, Kim JH et al. Time of flight MR angiography assessment casts doubt on the association between transient global amnesia and intracranial jugular venous reflux. *Eur Radiol.* 2015;25(3):703–709. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3448-7>.
18. Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain.* 2006;129(7):1640–1658. <https://doi.org/10.1093/brain/awl105>.
19. Morris KA, Rabinstein AA, Young NP. Factors Associated With Risk of Recurrent Transient Global Amnesia. *JAMA Neurol.* 2020;77(12):1551–1558. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2943>.
20. Dandapat S, Bhargava P, Ala TA. Familial transient global amnesia. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):696–697. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.006>.
21. Hodges JR, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(10):834–843. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.10.834>.
22. Spiegel DR, Smith J, Wade RR et al. Transient global amnesia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;24(13):2691–2703. <https://doi.org/10.2147/NDT.S130710>.
23. Romoli M, Tuna MA, Li L et al. Time trends, frequency, characteristics and prognosis of short-duration transient global amnesia. *Eur J Neurol.* 2020;27(5):887–893. <https://doi.org/10.1111/ene.14163>.
24. Finsterer J, Stollberger C. Simultaneous transient global amnesia and Takotsubo syndrome after death of a relative: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1928-0>.
25. Alessandro L, Ricciardi M, Chaves H, Allegrì RF. Acute amnesic syndromes. *J Neurol Sci.* 2020;413:116781. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116781>.
26. Eisele P, Baumann S, Noor L et al. Interaction between the heart and the brain in transient global amnesia. *J Neurol.* 2019;266(12):3048–3057. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09529-0>.
27. Яковлева Е.В., Мысовская О.В., Лобанова О.С. Транзиторная глобальная амнезия у больной с гипертоническим кризом. *Архивъ внутренней медицины.* 2018;1(39):77–80. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80>.  
Yakovleva EV, Mysovskaya OV, Lobanova OS. Transient global amnesia in a patient with hypertensive crisis. *The Russian Archives of Internal Medicine. = Arhiv vnutrennej mediciny.* 2018;8(1):77–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80>.
28. Богданов Э.И., Хасанов И.А. Синдром задней обратимой энцефалопатии и артериальная гипертензия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6):17–23. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006117>.  
Bogdanov EI, Khasanov IA. Posterior reversible encephalopathy syndrome and arterial hypertension. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(6):17–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006117>.
29. Максимова Т.Н., Прохорова С.В., Демидова В.А. К вопросу о диссоциативной амнезии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):65–69. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-65-69>.  
Maksimova TN, Prokhorova SV, Demidova VA. On dissociative amnesia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics = Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika.* 2018;10(1):65–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-65-69>.
30. Marazzi C, Scoditti U, Ticinesi A et al. Transient global amnesia. *Acta Biomed.* 2014;85(3):229–235.
31. Oliveira R, Teodoro T, Marques IB. Risk factors predicting recurrence of transient global amnesia. *Neurol Sci.* 2021;42(5):2039–2043. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04788-6>.
32. Markowitsch HJ, Staniloiu A. Functional (dissociative) retrograde amnesia. *Handb Clin Neuro.* 2016;139:419–445. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801772-2.00036-9>.

**Сведения об авторах****А.Ю. Рябченко**

– кандидат медицинских наук, [nevrolog2007@inbox.ru](mailto:nevrolog2007@inbox.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>

**А.М. Долгов**

– доктор медицинских наук, профессор,  
[amdolgov@yandex.ru](mailto:amdolgov@yandex.ru)

**Information about the authors****A.Yu. Ryabchenko**

– Ph.D. in medicine, [nevrolog2007@inbox.ru](mailto:nevrolog2007@inbox.ru),  
<https://orcid.org/0000-0001-8731-2565>

**A.M. Dolgov**

– Doctor of Science (Medicine), Professor,  
[amdolgov@yandex.ru](mailto:amdolgov@yandex.ru)

Статья поступила в редакцию 18.01.2023; одобрена  
после рецензирования 01.03.2023; принята к  
публикации 03.07.2023.

The article was submitted 18.01.2023; approved  
after reviewing 01.03.2023; accepted for  
publication 03.07.2023.

## Принципы диагностики и выбор тактики лечения пациентов с панкреато-плевральными свищами

С.И. Ремизов<sup>1✉</sup>, А.В. Андреев<sup>2</sup>, В.М. Дурлештер<sup>3</sup>, С.А. Габриэль<sup>4</sup>, О.В. Засядько<sup>5</sup>

<sup>1-4</sup> Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

<sup>1-5</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия  
✉ [masterr58@myrambler.ru](mailto:masterr58@myrambler.ru)

### Аннотация

**Введение.** Панкреато-плевральный свищ – редкое осложнение панкреатита, которое не имеет патогномичных симптомов и единых подходов к выбору тактики лечения. **Цель исследования** – сформулировать принципы диагностики и выбора тактики лечения у пациентов с панкреато-плевральными свищами. **Материалы и методы.** С 2012 по 2022 гг. было пролечено пять человек с панкреато-плевральными свищами. Всем пациентам были выполнены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. **Результаты.** Диагноз панкреато-плевральный свищ был поставлен на 18–65 суток от начала заболевания на основании активности амилазы в плевральном выпоте от 29 462 до 51 328 Ед/л. Хирургическое лечение заключалось в дренировании плевральной полости и псевдокисты поджелудочной железы у двух пациентов, у одного произведено дренирование плевральной полости и стентирование Вирсунгова протока, одному больному выполнено стентирование панкреатического протока и повторные плевральные пункции, одному – папиллосфинктеротомия, видеоторакоскопия и дренирование плевральной полости. **Обсуждение.** Диагностика панкреато-плевральных свищей основана на совокупности критериев: приступы острого или обострение хронического панкреатита в анамнезе, наличие псевдокисты поджелудочной железы, рецидивирующий гидроторакс, бурый характер плеврального выпота, а также высокая амилазная активность в нем. Тактика хирургического лечения может иметь этапный характер и характеризоваться принципом «от простого к сложному». **Заключение.** Диагностический алгоритм панкреато-плевральных свищей основывается на данных о перенесенном остром панкреатите, возникновении рецидивирующего гидроторакса, геморрагическом характере выпота и высоком уровне амилазы в нем. Выбор тактики хирургического лечения предполагает сочетание дренирования плевральной полости со стентированием Вирсунгова протока, а также наружное дренирование псевдокисты поджелудочной железы (при ее наличии).

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, панкреатит, панкреато-плевральный свищ

**Для цитирования:** Ремизов С.И., Андреев А.В., Дурлештер В.М. с соавт. Принципы диагностики и выбор тактики лечения пациентов с панкреато-плевральными свищами. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):11–17. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-11-17>

© Ремизов С.И., Андреев А.В., Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Засядько О.В., 2023

© Remizov S.I., Andreev A.V., Durlshster V.M., Gabriel S.A., Zasyadko O.V., 2023

## Principles of diagnosis and choice of treatment tactics for patients with pancreatic-pleural fistulas

S.I. Remizov<sup>1</sup>✉, A.V. Andreev<sup>2</sup>, V. M. Durlshcher<sup>3</sup>, S.A. Gabriel<sup>4</sup>, O.V. Zasyadko<sup>5</sup>

<sup>1-4</sup> Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar, Russia

<sup>1-5</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ masterr58@myrambler.ru

### Abstract

**Introduction** Pancreatic-pleural fistula is a rare complication of pancreatitis that has no pathognomonic symptoms and unified approaches to the choice of treatment tactics. **The aim of the study** was to formulate the principles of diagnosis and choice of treatment tactics in patients with pancreatic-pleural fistulas. **Materials and methods** Five patients with pancreatic-pleural fistulas were treated from 2012 to 2022. All patients underwent standard clinical-laboratory and instrumental methods of investigation. **Results** The diagnosis of pancreatic-pleural fistula was made at 18–65th day from the disease on the basis of amylase activity in the pleural effusion from 29462 to 51328 U/L. Surgical treatment consisted of pleural cavity and pancreatic pseudocyst drainage in two patients, in one patient we performed pleural cavity drainage and Virsung's duct stenting, one patient underwent pancreatic duct stenting and repeated pleural punctures, one patient had papillosphincterotomy, video-thoracoscopy and pleural cavity drainage. **Discussion** Diagnosis of pancreatic-pleural fistulas is based on a set of criteria: history of acute attacks or exacerbation of chronic pancreatitis, presence of pancreatic pseudocyst, recurrent hydrothorax, brown pleural effusion, and high amylase activity in it. Surgical treatment tactics can be staged and characterized by the principle "from simple to complex". **Conclusion** The diagnostic algorithm of pancreatic-pleural fistulas is based on the data on acute pancreatitis, recurrent hydrothorax, hemorrhagic nature of the effusion and high level of amylase in it. The choice of surgical treatment tactics implies combination of pleural cavity drainage with Virsung's duct stenting, as well as external drainage of pancreatic pseudocyst (if any).

**Keywords:** pancreas, pancreatitis, pancreatic-pleural fistula

### For citation:

Remizov SI, Andreev AV, Durlshcher VM et al. Principles of diagnosis and choice of treatment tactics for patients with pancreatic-pleural fistulas. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):11-17. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-11-17>

### ВВЕДЕНИЕ

Панкреато-плевральный свищ является редким осложнением острого или хронического панкреатита и встречается в 0,4–1,0 % случаев [1–4]. Основной проблемой диагностики данного осложнения является отсутствие патогномоничных симптомов [5, 6]. Как правило, панкреато-плевральные свищи характеризуются появлением выпота в плевральных полостях (чаще всего возникает левосторонний гидроторакс, реже право- и двусторонний) и сопровождаются неспецифическими проявлениями поражения респираторной системы (одышка, кашель и т.д.) [7–12]. Возникновение рецидивирующего гидроторакса у пациентов вызывает необходимость выполнения многочисленных повторных плевральных пункций. Такие пациенты, как правило, длительно лечатся в непрофильном терапевтическом стационаре в связи с ошибочной диагностикой причины гидроторакса (свищи обычно диагностируются только на 20–49 сутки) [2]. Вследствие неадекватного лечения из-за неправильно установленного диагноза повышается опасность возникновения тяжелых осложнений, таких как эмпиема плевры, сепсис [13, 14].

Основным диагностическим критерием панкреато-плеврального свища является высокая амилазная активность, определяемая в выпоте из плевральной полости, однако данное исследование не является стандартным и, как правило, не проводится при выполнении плевральных пункций [1]. К тому же диагностика свищей осложняется тем, что неспецифическое повышение активности амилазы в выпоте может наблюдаться и при других заболеваниях (туберкулез легких, перфорации пищевода, онкологические заболевания легких, цирроз печени и т.д.) [15–17].

Еще одним признаком, который может помочь в постановке правильного диагноза, является характер выпота, который описывается рядом авторов как бурый или геморрагический, правда, подобный характер жидкости встречается и у пациентов с онкологическими заболеваниями респираторной системы [2, 3, 10]. Наличие болевого синдрома в брюшной полости не является характерным симптомом для данного осложнения и фиксируется в небольшом проценте случаев, что затрудняет связать его с панкреатитом [18, 19].

Были предложены различные способы лече-

ния панкреато-плевральных свищей, в частности, консервативная терапия, которая заключалась в прекращении перорального питания, установке назо-гастрального зонда и подавлении секреции поджелудочной железы с помощью синтетических аналогов соматостатина, но данная методика не нашла широкого применения в связи с неудовлетворительными результатами [16]. В ряде случаев применяли высокотехнологичные эндоскопические вмешательства, которые заключались в стентировании вирсунгова протока с целью беспрепятственного оттока секрета поджелудочной железы, но такие манипуляции требуют специального оснащения и высококвалифицированных специалистов [1]. Также использовали резекционные способы лечения, которые предполагали удаление части поджелудочной железы с иссечением свища, что является довольно травматичными вмешательствами [2].

Небольшое количество описанных случаев и отсутствие единого лечебно-диагностического алгоритма подтверждает актуальность данной темы.

Цель исследования – сформулировать принципы диагностики и выбора тактики лечения у пациентов с панкреато-плевральными свищами.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В период с 2012 по 2022 гг. в Краевой клинической больнице № 2 г. Краснодара было пролечено пять человек с панкреато-плевральными свищами. Возраст пациентов составил от 43 до 56 лет, все больные были мужчинами среднего возраста, у трех (60 %) человек был выявлен длительный алкогольный анамнез. Только у одного (20 %) пациента была сопутствующая тяжелая соматическая патология (хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и фибрилляция предсердий, постоянная форма). Двое (40 %) больных были переведены из центральных районных больниц спустя (16,5±2,1) суток от момента начала заболевания с диагнозом острый панкреатит. Панкреато-плевральный свищ был диагностирован в условиях многопрофильного стационара краевой клинической больницы.

Всем пациентам были выполнены следующие клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с пероральным и внутривенным контрастированием, стандартные клинические и биохимические лабораторные тесты. Были произведены следующие оперативные вмешательства: троем (60 %) больным дренирование плевраль-

ной полости, двоим (40 %) стентирование общего панкреатического протока, у двух (40 %) человек дополнительно было выполнено дренирование псевдокиста поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования.

Всем пациентам проводили консервативную терапию, которая состояла из инфузионной терапии, блокаторов протонной помпы, синтетических аналогов соматостатина.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel и StatSoft STATISTICA 10. Средние величины считали как ( $M \pm m$ ). Использовали относительные величины ( $n/\text{Total}/\%$ ).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Сложность диагностики панкреато-плевральных свищей обусловлена отсутствием патогномичных симптомов и не всегда информативными результатами инструментальных методов исследования [5, 20, 21]. В нашем исследовании время от начала заболевания до постановки диагноза составило от 18 до 65 суток. У троих (60 %) пациентов в анамнезе был перенесен острый панкреатит в среднем (39,7±9,2) суток назад, у двоих (40 %) человек свищ был выявлен на фоне течения заболевания. Количество плевральных пункций до поступления в профильный стационар составило от 2 до 5, три (60 %) пациента находились на лечении в терапевтическом (пульмонологическом) отделении с диагнозом «Экссудативный плеврит неуточненного генеза». Локализация выпота у двух (40 %) больных была в обеих плевральных полостях, у двух (40 %) – слева, у одного (20 %) – справа. Характер полученного экссудата у четырех (80 %) человек был геморрагическим, у одного (20 %) при первичной пункции серозным (в последующем также стал геморрагическим). Следует отметить, что характер выпота у пациентов с двусторонним поражением (в разных плевральных полостях) отличался: в плевральной полости, куда открывался свищ, отделяемое было геморрагическим, а в другой – соломенно-желтого цвета. По данным компьютерной томографии в двух (40 %) случаях была выявлена незрелая формирующаяся псевдокиста поджелудочной железы, наличие панкреато-плевральных свищей визуализировано не было. Болевой синдром в брюшной полости был у одного (20 %) пациента, что было вызвано эмпиемой плевры. Диагноз был установлен после определения амилазы в плевральном выпоте, которая составила (40972,6±4571,4) Ед/л (в соломенно-желтом выпоте активность амилазы повышена не была) (табл. 1).

Клинико-лабораторные показатели пациентов с панкреато-плевральными свищами

Клинико-лабораторные данные	Пациенты					M±m
	1	2	3	4	5	
Количество дней до постановки диагноза	18	32	49	65	20	36,8±10
Количество дней после перенесенного острого панкреатита	-	27	39	53	-	39,7±9,2
Количество разгрузочных плевральных пункций до начала специализированного лечения	2	2	4	5	3	3,2±0,65
Локализация выпота в плевральной полости	Слева	Справа	С двух сторон	С двух сторон	Слева	
Характер выпота	Сначала соломенный, потом бурый	Бурый	Бурый слева, желтый справа	Бурый слева, желтый справа	Бурый	
Амилазная активность в выпоте из плевральной полости (Ед/л)	29462	41216	34567	51328	48290	40972,6±4571,4
Псевдокиста поджелудочной железы	-	-	+	-	+	

Хирургическое лечение было выполнено в следующих вариантах: у двоих пациентов произведено дренирование плевральной полости по Бюлау с пассивным оттоком трансудата и дополнительно дренирование постнекротической кисты хвоста поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования (рис. 1); у одного – дренирование плевральной полости сочеталось со стентированием вирсунгова протока (рис. 2); у одного больного стентирование общего панкреатического протока было дополнено повторными плевральными пункциями (табл. 2).

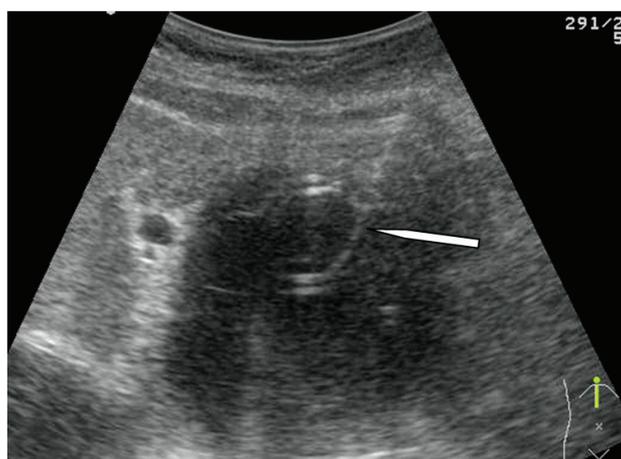


Рис. 1. Ультрасонограмма: дренаж в полости кисты

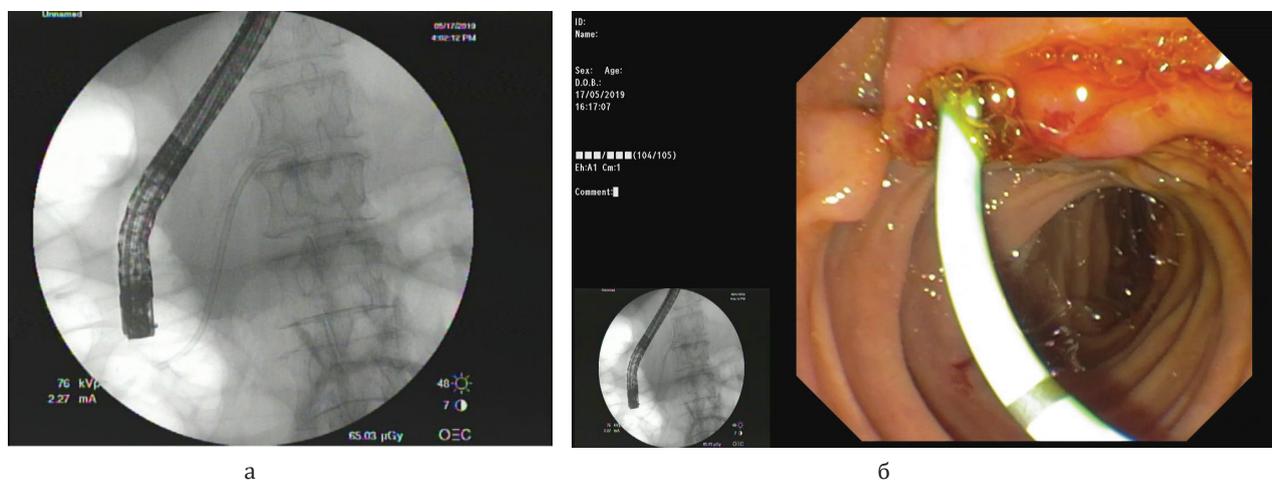


Рис. 2. Стентирование вирсунгова протока: а – интраоперационное фото, стент в общем панкреатическом протоке; б – интраоперационное эндоскопическое фото, стент в просвете двенадцатиперстной кишки

Виды хирургических вмешательств при панкреато-плевральных свищах

Виды хирургических вмешательств	Пациенты					Количество, n/Total/%
	1	2	3	4	5	
Дренирование плевральной полости	+			+	+	3 / 5 / 60
Стентирование вирсунгова протока		+			+	2 / 5 / 40
Плевральные пункции		+				1 / 5 / 20
Дренирование псевдокисты поджелудочной железы под контролем ультразвукового исследования	+			+		2 / 5 / 40
Видеоторакоскопия, санация и дренирование плевральной полости			+			1 / 5 / 20
Папиллосфинктеротомия, попытка стентирования			+			1 / 5 / 20

Осложнения были зафиксированы у одного (20 %) пациента, – развилась эмпиема плевры. Ему была выполнена папиллосфинктеротомия после неудачной попытки стентирования вирсунгова протока. Позднее была произведена видеоторакоскопия с пневмолизом и дренированием плевральной полости. В связи с прогрессированием полиорганной недостаточности на фоне отягощенной соматической патологии (хроническая сердечно-сосудистая недостаточность и фибрилляция предсердий постоянная форма) пациент скончался. Это был единственный летальный случай в группе.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Диагностика панкреато-плевральных свищей

Исходя из анализа описанных в периодической литературе статей, посвященных данной тематике [10, 17, 22, 23], и результатов нашего исследования, диагностика панкреато-плеврального свища представляет собой довольно сложную задачу. Отсутствие патогномичной симптоматики приводит к поздней постановке правильного диагноза и развитию серьезных, а иногда фатальных осложнений, таких, как эмпиема плевры, сепсис и полиорганная недостаточность. Своевременная диагностика данного осложнения может быть основана на совокупности следующих критериев:

1. приступы острого или обострение хронического панкреатита в анамнезе;
2. наличие псевдокисты поджелудочной железы: при возникновении сообщения ее с плевральной полостью может сформироваться панкреато-плевральный свищ [24–27];
3. рецидивирующий гидроторакс неясной этиологии;
4. геморрагический или бурый характер плеврального выпота;
5. определение высокой амилазной активности в выпоте.

На наш взгляд вышеуказанные признаки в совокупности могут помочь в своевременной диагностике данного осложнения.

##### Тактика хирургического лечения

Отсутствие общепринятого алгоритма хирур-

гического лечения приводит к использованию различных приемов, которые заключаются от проведения повторных плевральных пункций с антисекреторной терапией до применения достаточно объемных резекционных вмешательств. М.Д. Романов с соавт. описали пациента 44 лет, страдающего рецидивирующим левосторонним гидротораксом на фоне псевдокисты хвоста поджелудочной железы. Панкреато-плевральный свищ был заподозрен по геморрагическому характеру экссудата и амилазной активности 8 192 мг/л. Пациент был вылечен с помощью повторных плевральных пункций на фоне антисекреторной терапии октреатидом [3].

Б.В. Болдин и соавт. описали пациентку 52 лет с рецидивирующим тотальным гидротораксом слева с амилазной активностью в выпоте до 27 090 Ед/л вследствие панкреато-плеврального свища, которая была излечена после стентирования вирсунгова протока на фоне терапии октреотидом [28].

J. Chmielecki et al. описали мужчину 59 лет со свищом, проявляющимся гидротораксом слева, с активностью амилазы в выпоте 17 250 Ед/л. Дренирование плевральной полости не дало выраженного эффекта, вследствие чего было выполнено открытое вмешательство, которое заключалось в иссечении свища и дистальной резекции поджелудочной железы [2].

В нашем исследовании стентирование главного панкреатического протока в совокупности с дренированием или повторными плевральными пункциями оказалось эффективным в 40 % случаев. У одного пациента попытка стентирования была безуспешной. Частота случаев эффективного стентирования вирсунгова протока по данным литературы наблюдается в 55 % случаев [29], что обусловлено вариативным анатомическим строением данной структуры, а также проблемами с доступом в проток при его канюляции через большой дуоденальный сосочек [30].

Также эффективно показало себя дренирование плевральной полости в совокупности с дренированием псевдокисты поджелудочной железы под ультразвуковой навигацией, что, вероятно, объясняется декомпрессией панкреатических протоков,

как и при проведении их стентирования.

Указанные методы хирургического лечения, использованные в процессе нашего исследования, позволили избежать открытых хирургических вмешательств в 100 % случаев.

Логичным будет предложить выбор тактики по принципу «от простого к сложному»: на первом этапе дренирование плевральной полости после ряда безуспешных пункций в сочетании с наружным дренированием панкреатической псевдокисты (при ее наличии); на втором – стентирование панкреатического протока; на третьем – резекция поджелудочной железы с иссечением свища.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностический алгоритм панкреато-плевральных свищей основывается на данных анамнеза (перенесенный острый панкреатит), воз-

никновении рецидивирующего гидроторакса без установленной причины, геморрагическом характере выпота, а также высоком уровне амилазы в нем.

Выбор тактики лечения предполагает сочетание дренирования плевральной полости с вмешательствами, направленными на декомпрессию панкреатических протоков, таких как стентирование вирсунгова протока, а также наружное дренирование псевдокисты поджелудочной железы (при ее наличии) под ультразвуковой навигацией, причем целесообразным представляется использование данных методов по принципу «от простого к сложному». Однако предложенные диагностические алгоритмы и оценка преимуществ различных видов хирургического лечения требуют подтверждения на большем количестве фактического материала.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие было подписано всеми пациентами.

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent was signed by all patients.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Wronski M, Slodkowski M, Cebulski W et al. Optimizing management of pancreaticopleural fistulas. *World J Gastroenterol.* 2011;17(42):4696–4703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i42.4696>.
2. Chmielecki J, Kościński T, Banasiewicz T. Pancreaticopleural fistula as a rare cause of both-sided pleural effusion. *Case Rep Surg.* 2021;2021:6615612. <https://doi.org/10.1155/2021/6615612>.
3. Романов М.Д., Давыдкин В.И., Киреева Е.М., Пигачев А.В. Особенности диагностики и лечения панкреато-плеврального свища. *Новости Хирургии.* 2021; 29(1):121–127. Romanov MD, Davydkin VI, Kireeva EM, Pigachev AV. Features of diagnosis and treatment of pancreaticopleural fistula *Novosti Khirurgii.* 2021;29(1):121–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.1.121>.
4. Koliakos N, Papakonstantinou D, Reppas L et al. Surgical Management of a Pancreaticopleural Fistula After Failed Endoscopic Therapy. *Cureus.* 2022;14(3):232–241. <https://doi.org/10.7759/cureus.23241>.
5. King JC, Reber HA, Shiraga S, Hines OJ. Pancreatic-pleural fistula is best managed by early operative intervention. *Surgery.* 2010;147(1):154–159. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.03.024>.
6. Subedi A, Manta D, Mandal A et al. Endoscopic management of pancreaticopleural fistula after recurrent acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021;34(6):687–688. <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1946314>.
7. Dhebri AR, Ferran N. Nonsurgical management of pancreaticopleural fistula. *JOP.* 2005;6(2):152–161.
8. Vyas S, Gogoi D, Sinha SK et al. Pancreaticopleural fistula: an unusual complication of pancreatitis diagnosed with magnetic resonance cholangiopancreatography. *JOP.* 2009;10(6):671–673.
9. Sasturkar SV, Gupta S, Thapar S, Shasthry SM. Endoscopic management of pleural effusion caused by a pancreatic pleural fistula. *J Postgrad Med.* 2020;66(4):206–208. [https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM\\_720\\_20](https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_720_20).
10. Ayoub M, Ochoa J, Cibich D, Gupta M. Pancreaticopleural fistula: a rare complication of alcoholic pancreatitis. *Cureus.* 2021;13(10):18729. <https://doi.org/10.7759/cureus.18729>.
11. Silverman MB, Oliver JJ, Belcher CN et al. Pancreaticopleural fistula, a rare mediastinal emergency: A case report. *Am J Emerg Med.* 2020;S0735–6757(20)30928–1. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.032>.
12. Vasilieva L, Adamidi S, Kittou N et al. Right-sided pancreaticopleural fistula. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):436–437.
13. Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A et al. Length of nonoperative treatment and risk of pleural empyema in the management of pancreatitis-induced pancreaticopleural fistula. *Am Surg.* 2013;79(6):614–619.
14. Ramahi A, Aburayyan KM, Said Ahmed TS et al. Pancreaticopleural Fistula: A Rare Presentation and a Rare Complication. *Cureus.* 2019;11(6):4984. <https://doi.org/10.7759/cureus.4984>.
15. Sonoda S, Taniguchi M, Sato T et al. Bilateral pleural fluid caused by a pancreaticopleural fistula requiring surgical treatment. *Intern Med.* 2012;51(18):2655–2661. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7859>
16. Aswani Y, Hira P. Pancreaticopleural fistula: a review. *JOP.* 2015;16(1):90–94. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/2915>

17. Chawla G, Niwas R, Chauhan NK et al. Pancreatic pleural effusion masquerading as right sided tubercular pleural effusion. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019;89(3). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1125>
18. Ali T, Srinivasan N, Le V, Chimpiri AR, Tierney WM. Pancreaticopleural fistula. *Pancreas*. 2009;38(1):26–31.
19. Wypych K, Serafin Z, Gałazka P et al. Pancreaticopleural fistulas of different origin: Report of two cases and a review of literature. *Pol J Radiol*. 2011;76(2):56–60.
20. Singh S, Yakubov M, Arya M. The unusual case of dyspnea: a pancreaticopleural fistula. *Clin Case Rep*. 2018;6(6):1020–1022. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1434>.
21. Valeshabad AK, Acostamadiedo J, Xiao L et al. Pancreaticopleural fistula: a review of imaging diagnosis and early endoscopic intervention. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018;2018:7589451. <https://doi.org/10.1155/2018/7589451>.
22. Chebli JM, Gaburri PD, de Souza AF et al. Internal pancreatic fistulas: proposal of a management algorithm based on a case series analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(9):795–800. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000139051.74801.43>.
23. Chan EE, Shelat VG. Pancreaticopleural fistula causing massive right hydrothorax and respiratory failure. *Case Rep Surg*. 2016;2016:8294056. <https://doi.org/10.1155/2016/8294056>.
24. Tay CM, Chang SK. Diagnosis and management of pancreaticopleural fistula. *Singapore Med J*. 2013;54(4):190–194. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013071>.
25. Cazzo E, Apodaca-Rueda M, Gestic MA et al. Management of pancreaticopleural fistulas secondary to chronic pancreatitis. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(3):225–228. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700030014>.
26. Altasan T, Aljehani Y, Almalki A et al. Pancreaticopleural fistula: an overlooked entity. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014;22(1):98–101. <https://doi.org/10.1177/0218492312474453>.
27. Mihai C, Floria M, Vulpoi R et al. Pancreatico-pleural fistula - from diagnosis to management. a case report. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(4):465–469. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.274.ple>.
28. Болдин Б.В., Пономарь С.А., Ревякин В.И. Панкреатикоплевральный свищ — возможная причина острой дыхательной недостаточности. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(5):115–116.
- Boldin BV, Ponomar' SA, Reviakin VI. Pancreaticopleural fistula is a possible cause of acute respiratory failure. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2018;(5):115–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20185115-116>.
29. Varadarajulu S, Noone TC, Tutuian R et al. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(4):568–575. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)02832-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)02832-9).
30. O'Toole D, Vullierme MP, Ponsot P et al. Diagnosis and management of pancreatic fistulae resulting in pancreatic ascites or pleural effusions in the era of helical CT and magnetic resonance imaging. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(8–9 Pt 1):686–693. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(07\)91918-1](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(07)91918-1).

## Сведения об авторах

**Станислав Игоревич Ремизов**

– кандидат медицинских наук,  
masterr58@myrambler.ru,  
<https://orcid.org/0000-0001-9410-9493>

**Андрей Викторович Андреев**

– доктор медицинских наук,  
avandreev2007@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-0945-9400>

**Владимир Моисеевич Дурлештер**

– доктор медицинских наук,  
durlshter59@mail.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-74200553>

**Сергей Александрович Габриэль**

– доктор медицинских наук,  
gabriel-sa@rambler.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

**Ольга Вячеславовна Засядько**

– клинический ординатор,  
Zasyadkoolga@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-0625-0791>

## Information about the authors

**Stanislav I. Remizov**

– Ph.D. in medicine,  
masterr58@myrambler.ru,  
<https://orcid.org/0000-0001-9410-9493>

**Andrey V. Andreev**

– Doctor of Science (Medicine),  
avandreev2007@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-0945-9400>

**Vladimir M. Durlshter**

– Doctor of Science (Medicine),  
durlshter59@mail.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-74200553>

**Sergey A. Gabriel'**

– Doctor of Science (Medicine),  
gabriel-sa@rambler.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

**Olga V. Zasyadko**

– Clinical Resident,  
Zasyadkoolga@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-0625-0791>

Статья поступила в редакцию 14.02.2023;  
одобрена после рецензирования 20.03.2023;  
принята к публикации 03.07.2023.

The article was submitted 14.02.2023; approved  
after reviewing 20.03.2023; accepted for publication  
03.07.2023.

## Эффективность двухэтапных обширных резекционных вмешательств при хирургическом лечении пациентов с распространенным эхинококкозом печени

А.О. Краснов<sup>1✉</sup>, К.А. Краснов<sup>2</sup>, В.А. Пельц<sup>3</sup>, О.А. Краснов<sup>4</sup>, В.В. Павленко<sup>5</sup>

<sup>1-3,5</sup> Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

<sup>2-5</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия  
✉ aokrasnov@mail.ru

### Аннотация

**Введение.** Основной и эффективной опцией лечения эхинококкоза печени являются хирургические операции. Проблема выбора характера оперативного вмешательства при распространенной форме эхинококкоза печени в условиях предполагаемого дефицита функциональных резервов органа и развития пострезекционной печеночной недостаточности остается актуальной. **Цель исследования** – представить и проанализировать эффективность двухэтапных обширных резекционных вмешательств у пациентов с распространенным эхинококкозом печени. **Материалы и методы.** В статье представлены результаты хирургического лечения 22 пациентов, 8 мужчин (36,4 %) и 14 женщин (63,6 %), оперированных в хирургическом отделении № 2 Кузбасской клинической больницы скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского (г. Кемерово) по поводу распространенного эхинококкоза печени. Критерием включения в исследование было применение протокола двухэтапного обширного резекционного вмешательства. **Результаты.** Примененные в нашем исследовании хирургические этапные методы профилактики пострезекционной печеночной недостаточности показали эффективность в отношении следующих показателей: КТ-волюметрия ( $p < 0,05$ ), остаточная концентрация индоцианина зеленого на 15 минуте ( $p < 0,05$ ), значение статистической прогностической модели ( $p < 0,05$ ) и позволили подготовить пациентов к резекционному обширному вмешательству с достаточным уровнем безопасности. Специфические послеоперационные осложнения после обширного резекционного вмешательства выявлены у девяти пациентов (40,1 %), неспецифические – у трех (13,6 %). Специфические осложнения, в основном, представлены проявлениями ППН, – шесть случаев (66,7 %), из них категория «А» по ISGLS – 5 случаев (83,3 %), «В» – один случай (16,7 %). Летальных случаев и случаев рецидива не отмечено ни в одной из исследуемых групп. **Обсуждение.** При анализе литературных данных отмечена тенденция к проведению поиска эффективных и безопасных методов прекращения кровотока портальной системы печени с целью достижения викарной гипертрофии ремнанта. Распространенной методикой для получения викарной гипертрофии будущего ремнанта печени является рентгенэндохирургическая эмболизация портального кровотока. Однако существуют технические ограничения доступности процедуры. Лапароскопический метод клипирования правой ветви воротной вены является альтернативным вариантом операции. **Заключение.** Методики достижения викарной гипертрофии ремнанта печени, доказали свою эффективность и позволили подготовить пациентов к выполнению обширных резекций печени. Двухэтапные обширные резекционные вмешательства при распространенном эхинококкозе печени эффективны и в достаточной степени безопасны при выполнении операций в специализированных гепатологических центрах.

**Ключевые слова:** распространенный эхинококкоз печени, двухэтапные резекции, эффективность лечения

**Для цитирования:** Краснов А.О., Краснов К.А., Пельц В.А. с соавт. Эффективность двухэтапных обширных резекционных вмешательств при хирургическом лечении пациентов с распространенным эхинококкозом печени. *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(4):18–26. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-18-26>

## Efficiency of two-stage extensive resection interventions in the surgical treatment of patients with disseminated echinococcosis of the liver

A.O. Krasnov<sup>1✉</sup>, K.A. Krasnov<sup>2</sup>, V.A. Pelz<sup>3</sup>, O.A. Krasnov<sup>4</sup>, V.V. Pavlenko<sup>5</sup>

<sup>1-3,5</sup> Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

<sup>2,3-5</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

✉ aokrasnov@mail.ru

### Abstract

**Introduction** Surgical operations are the main and effective option for treatment of hepatic echinococcosis. The problem of the choice of the type of surgical intervention in the advanced form of hepatic echinococcosis in the conditions of supposed deficiency of the organ functional reserves and development of post-resection hepatic insufficiency remains topical. **The aim of the study** was to present and analyze the effectiveness of two-stage extensive resection interventions in patients with advanced liver echinococcosis. **Materials and methods** The paper presents the results of surgical treatment of 22 patients, 8 male (36.4%) and 14 female (63.6%) operated in the surgical department № 2 of Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunskiy in Kemerovo. The criterion for inclusion in the study was to use of a two-stage extensive resection protocol. **Results** The surgical staging methods used in our study to prevent post-resection liver failure showed efficacy in the following parameters: CT volumetry ( $p < 0.05$ ), residual concentration of indocyanine green at 15 minutes ( $p < 0.05$ ), statistical predictive model value ( $p < 0.05$ ) and allowed to prepare patients for resection extensive intervention with a sufficient level of safety. Specific postoperative complications after extensive resection were identified in nine patients (40.1 %) and non-specific complication in three patients (13.6 %). Specific complications are mainly represented by manifestations of PPN manifestations – six cases (66.7 %), including 5 cases (83.3%) with “A” category according to ISGLS, with “B” category – one case (16.7 %). There were no fatalities or relapses in any of the study groups. **Discussion** When analysing the literature, there is a tendency to search for effective and safe methods of stopping the blood flow of the liver portal system in order to achieve vicarious hypertrophy of the remnant. A common technique for obtaining vicarious hypertrophy of the future liver remnant is radiopaque endosurgical embolization of the portal blood flow. However, there are technical limitations to the availability of the procedure. Laparoscopic clipping of the right portal vein branch is an alternative surgical option. **Conclusion** Techniques to achieve vicarious hypertrophy of the liver remnant have proven effective and have prepared patients for extensive liver resections. Two-stage extensive resection interventions for advanced liver echinococcosis are effective and sufficiently safe when performed in specialised hepatology centres.

**Keywords:** widespread liver echinococcosis, two-stage resections, treatment efficiency

### For citation:

Krasnov AO, Krasnov KA, Pelz VA et al. Efficiency of two-stage extensive resection interventions in the surgical treatment of patients with disseminated echinococcosis of the liver. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):18-26. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-18-26>

### ВВЕДЕНИЕ

Эхинококкоз печени является опасным для жизни паразитарным заболеванием, вызываемым *Echinococcus granulosus*. Клинические проявления заболевания могут варьироваться от бессимптомного течения до тяжелой картины эндотоксикоза с летальным исходом. Кисты значимо чаще инвазируют печень (до 80 %) [1–3]. Химиотерапия альбендазолом в виде изолированного метода не способна оказать должного эффекта на паразитарные кисты печени [4–8]. Хирургический метод лечения является основным по причине его значимо большей эффективности [9, 10]. Паллиативные, экономные и органосохраняющие хирургические вмешательства при эхинококкозе печени демонстрируют низкую

эффективность и высокий процент рецидива заболевания. Ряд исследователей считают, что необходимо выполнять радикальные резекционные вмешательства при эхинококкозе, в том числе и распространенном, а обширную резекцию печени следует применять избирательно – если это не приводит к потере > 20 % здоровой печеночной паренхимы [11, 12]. В свою очередь определяется четкая тенденция к увеличению числа адептов радикальных вмешательств, в том числе и обширных резекций. Основной довод исследователей заключается в том, что радикальное оперативное лечение паразитарного поражения печени значимо уменьшает процент рецидива заболевания [13, 14]. При распространенном поражении печени обширная резекция предлагает наиболее

подходящее техническое решение и позволяет получить отличные результаты и качество жизни. Кроме того, риски, связанные с операцией, значительно снизились на современном этапе развития хирургии благодаря техническим достижениям в хирургии печени [15–18]. Различные варианты этапных резекций печени стали очередной ступенью развития хирургических вмешательств. Основной причиной их появления в практике является проблема пострезекционной печеночной недостаточности (ППН), связанная с малым объемом предполагаемого остатка печени и его функциональной недостаточностью. В качестве первого этапа применяются различные методики для прекращения кровотока по правой ветви воротной вены с целью развития विकарной гипертрофии контралатеральной доли. Рентгенэндохирургическая эмболизация портального кровотока является одной из самых распространенных и применяемых методик [19–24]. Также существуют технические ограничения доступности процедуры, например, большие объемные образования печени различной этиологии с распространением на ворота, что определяет отсутствие акустического чрескожного доступа к воротному кровотоку. Именно поэтому активно разрабатываются альтернативные методики окклюзии портального кровотока правой ветви воротной вены [25–30]. В данной статье мы представляем разработанный и используемый в нашей клинике лапароскопический способ профилактики ППН, а также результаты его применения. Цель работы – представить и проанализировать эффективность двухэтапных обширных резекционных вмешательств у пациентов с распространенным эхинококкозом печени.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2006 по 2022 год в хирургическом отделении № 2 Кузбасской клинической больницы скорой медицинской помощи им. М. А. Подгорбунского (г. Кемерово) было прооперировано 193 пациента по поводу эхинококкоза печени. Большинство пациентов (140 человек, 72,5 %) оперированы с применением преимущественно органосберегающих хирургических технологий (перицистэктомии, атипичные, малые анатомические резекции печени и нерезекционные хирургические вмешательства под ультразвуковым контролем). Одноэтапные обширные резекции печени были выполнены 31 пациенту (16 %) в связи с тотальным и субтотальным долевым поражением печени. Два летальных исхода (6,5 %) были зарегистрированы после обширных одноэтапных вмешательств на фоне прогрессирования пострезекционной печеночной недостаточности, что и послужило поводом для поиска безопасного варианта обширного вмешательства с применением этапных резекционных технологий. В данной статье представлены результаты хирургического лечения 22 пациентов (11,5% от общего массива): 8 мужчин (36,4 %) и 14 женщин (63,6 %), оперированных по поводу рас-

пространенного эхинококкоза печени (табл. 1).

Таблица 1  
Основные характеристики пациентов, вошедших в исследование

Показатель		Значение		
		Группа 1 (n=8)	Группа 2 (n=14)	p
Возраст, годы, M±σ (min-max)		44,6±8,7 (29–55)	44,9±7,2 (34–58)	0,92
Городские жители	абс.	4	8	0,75
	%	50	57,1	
Сельские жители	абс.	4	6	0,75
	%	50	42,9	
Мужской пол	абс.	4	4	0,32
	%	50	28,6	
Женский пол	абс.	4	10	
	%	50	71,4	
Классификация кист (ВОЗ):				
CE2	абс.	5	9	0,93
	%	62,5	64,3	
CE3B	абс.	3	5	0,93
	%	37,5	35,7	
Характер поражения:				
Правая доля	абс.	3	6	0,8
	%	37,5	42,9	
Билобарное	абс.	4	5	0,51
	%	50,0	35,7	
Правая доля + другие органы брюшной полости	абс.	-	2	-
	%	-	14,3	
Билобарное + другие органы брюшной полости	абс.	1	1	0,67
	%	12,5	7,1	
Солидарные	абс.	2	4	0,86
	%	25,0	28,6	
Множественные	абс.	6	10	0,86
	%	75,0	71,4	
Размер наибольшей кисты, мм	M±σ	136,3±50,7	136,7±39	0,76
	min-max	85–212	88–202	
Средние (50–100 мм)	абс.	3	3	0,41
	%	37,5	21,4	
Большие (более 100 мм)	абс.	5	11	
	%	62,5	78,6	
Первичное поражение	абс.	8	14	-
	%	100,0	100,0	
+ ИФА	абс.	7	11	0,6
	%	87,5	78,6	
OK15 ИЦЗ, %	M±σ	13,1±2,5	13±3,9	0,84
	min-max	9,5–17,1	6,1–17,8	

Окончание табл. 1

Показатель		Значение		
		Группа 1 (n=8)	Группа 2 (n=14)	p
КТ- волюметрия, см <sup>3</sup>	M±σ	301,3±41,6	300±50,5	1
	min- max	230–350	210–370	
Модель прогноза, N	M±σ	0,994±0,003	0,994±0,004	0,73
	min- max	0,989–0,999	0,988–0,999	
Неблагоприят- ный прогноз	абс.	8	14	-
	%	100	100	
Дренирование под УЗ контролем	абс.	-	4	-
	%	-	28,6	

Критерием включения в исследование было применение протокола двухэтапного обширного резекционного вмешательства у пациентов с распространенным эхинококкозом. На I этапе применяли методики прекращения кровотока по правой ветви воротной вены с целью достижения викарной гипертрофии контралатеральной доли. Причиной применения двухэтапного протокола резекционного обширного вмешательства были недостаточные функциональные резервы печени и малый объем предполагаемого ремнанта, а, следовательно, отсутствие возможности безопасного применения одноэтапной обширной резекции в связи с прогнозируемым развитием ППН и вероятного летального исхода. Волюметрию выполняли с помощью компьютерной томографии с болюсным контрастированием (КТ-волюметрия). Полученные данные обрабатывали на рабочей станции постпроцессорной обработки Syngo Via. Вычисление размеров долей печени проводили на изображениях, полученных в портальную фазу контрастирования печени с толщиной среза 1,5 мм. Вручную выделяли контуры печени. Затем при помощи программ вычисления определяли объем интересующего фрагмента печени. С целью определения функционального состояния печени перед планированием обширной резекции пациентам проводили высокоселективный мониторинг элиминации из периферической крови диагностического препарата. С помощью неинвазивного аппарата LiMON PC5000 (версия 1.4) фирмы Pulsion Medical Systems AG (Германия) определяли остаточную концентрацию диагностического вещества индоцианина зеленого (ИЦЗ) на 15-ой минуте в крови методом пульсовой денситометрии. Нагрузку ИЦЗ рассчитывали исходя из массы тела пациента (0,25 мг/кг). Для объективизации оценки дооперационного уровня функциональных резервов печени, отбора пациентов для двухэтапного протокола лечения и оценки достаточности полученной викарной гипертрофии применяли расчеты с помощью математической прогностической модели, разра-

ботанной в нашей клинике ранее [31]. Используя данные остаточной концентрации ИЦЗ на 15 минуте (ОК15 ИЦЗ), полученной при исследовании на аппарате LiMON, в комбинации с показателем объема предполагаемого ремнанта, полученным по данным КТ-волюметрии, производили расчет вероятности наступления летального исхода в связи с развитием в послеоперационном периоде ППН. Основываясь на комплексе клинических данных, лабораторно-инструментальных исследований и полученном значении прогностической модели, принимали тактическое решение по дальнейшей хирургической тактике. Прогностическая статистическая математическая модель:

$$P(Y = 1 / X1, X2) = \frac{1}{1 + e^{-(11,616 + 0,282 \cdot X1 - 0,033 \cdot X2)}}, \text{ где}$$

P – значение вероятности;

Y – вероятность летального исхода;

X1 – ОК15 ИЦЗ (%) (остаточная концентрация индоцианина зеленого на 15-ой минуте);

X2 – КТ-волюметрия (см<sup>3</sup>);

e – основание степени экспоненты (e ≈ 2,718281828459045...)

Границы значения модели по распределению вероятностного исхода имеют следующий вид:

P < 0,087 – прогнозируется благоприятный исход;

0,087 > P < 0,988 – зона риска неблагоприятного исхода;

P > 0,988 – прогнозируется неблагоприятный исход.

С 2016 года в нашей клинике при планировании обширной резекции все пациенты с расчетным значением P > 0,988 проходят по двухэтапному протоколу обширного резекционного двухэтапного лечения.

Для сравнительного анализа пациенты, которым были выполнены двухэтапные обширные резекционные вмешательства (n = 22), были разделены на две группы в соответствии с выполненной методикой на I этапе:

Группа 1 – пациенты, которым выполнено лигирование правой ветви воротной вены посредством лапаротомного доступа (n = 8);

Группа 2 – пациенты, которым выполнено лапароскопическое клипирование правой ветви воротной вены (n = 14).

Для статистической обработки данных исследования использовали программу Statistica 10, StatSoft Inc. Этап описания данных заключался в расчете описательных статистик (среднее значение, стандартное отклонение) для показателей, измеренных в количественных шкалах. Результаты исследования фиксировались в таблицах с указанием M±σ (min–max), где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение. Для показателей, измеренных в качественных шкалах, проводили процентный анализ: указы-

вали число больных, имеющих данное значение показателя, и соответствующий этому значению процент (%). Для выявления различий в средних значениях количественных показателей, использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Для оценки изменений, произошедших между замерами, использовали непараметрический критерий Уилкоксона. При сравнительном анализе процентов использовали многофункциональный критерий Фишера. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

Статистически значимых различий в анализируемых предоперационных показателях выявлено не было. Отмечено, что все пациенты, которым было выполнено дренирование под УЗ контролем перед двухэтапным протоколом лечения относятся к группе 2. Средняя длительность лапароскопического клипирования составила (65,7±17) минут (35–95). А длительность лигирования посредством лапаротомного доступа составила (62,5±11,6) минут (45–80). Статистически значимых различий при групповом сравнении этих показателей выявлено не было ( $p = 0,66$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Регистрация неспецифических и специфических осложнений основывалась на классификациях Clavien – Dindo [32] и ISGLS соответственно [33–35]. Стоит отметить отсутствие как неспецифических, так и специфических осложнений в группе 2. В группе 1 у одного пациента диагностировано нагноение послеоперационной раны. На фоне перевязок и антибиотикотерапии раневой процесс санирован (табл. 2).

Таблица 2

Послеоперационные показатели I этапа хирургического лечения

Показатель		Значение		
		Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 14)	p
Clavien – Dindo, I степени	абс.	1	0	-
	%	12,5	-	-
Послеоперационный койко-день	M±σ	8,4±1,9	3,6±0,9	0,0002
	min-max	6–12	2–5	

Летальных случаев после I этапа хирургического лечения отмечено не было. Доказано, что средний послеоперационный койко-день после I хирургического этапа группы 1 (лапароскопический метод) статистически значимо меньше, чем у пациентов группы 2 (лапаротомные операции) ( $p = 0,0002$ ). Оценка показателя КТ-волюметрии и функциональных резервов печени производили спустя 4–5 недель после первого этапа хирургического лечения в среднем (34,9±7,9) суток (от 26 до 54). Гипертрофия будущего ремнанта печени в среднем составила (55,3±13,3) %. При анализе отмечено статистически значимое изменение показателя КТ-волюметрии до и после I этапа хирургического лечения ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателя КТ-волюметрии будущего ремнанта печени до и после I хирургического этапа

Показатель		Значение	
		Группа 1 (n=8)	Группа 2 (n=14)
КТ-волюметрия, см <sup>3</sup> (до I этапа)	M±σ	301,3±41,6	300±50,5
	min-max	230–350	210–370
КТ-волюметрия, см <sup>3</sup> (после I этапа)	M±σ	470,3±46,6	452,9±56,8
	min-max	390–540	350–530
Степень прироста, %	M±σ	57±10	52,6±15
	min-max	45,7–69,6	27,8–83,3
P		0,0012	0,00098

При анализе отмечено статистически значимое изменение показателя ОК15-ИЦЗ до и после I хирургического этапа в исследуемых группах ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателя ОК15 ИЦЗ до и после I хирургического этапа

Показатель		Значение	
		Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 14)
ОК15 ИЦЗ, % (до I этапа)	M±σ	13,1±2,5	13±3,9
	min-max	9,5–17,1	6,1–17,8
ОК15 ИЦЗ, % (после I этапа)	M±σ	7±3	5,8
	min-max	3,1–12,3	2,3–1,4
P		0,012	0,001

При сравнительном анализе значений статистической модели до и после I хирургического этапа установлено, что средний показатель достоверно регрессировал ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

Таблица 5

Динамика показателя значения статистической модели до и после I хирургического этапа

Показатель		Значение	
		Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 14)
Модель прогноза, N (до I этапа)	M±σ	0,994±0,003	0,994±0,004
	min-max	0,989–0,999	0,988–0,999
Модель прогноза, N (после I этапа)	M±σ	0,176±0,202	0,238±0,268
	min-max	0,057–0,628	0,026–0,748
Степень регресса, %	M±σ	82,3±20,3	76,1±26,9
	min-max	37,1–94,2	25,1–97,4
P		0,001	0,000007

После достижения достаточной викарной гипертрофии левой доли, повышении функциональных резервов печени все пациенты были оперированы в объеме правосторонней долевой резекции (табл. 6)

Таблица 6  
Распределение по объему вмешательства на II этапе хирургического лечения

Объем резекции		Значения		
		Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 14)	p
ПГГЭ	абс.	3	8	0,37
	%	37,5	57,2	
рПГГЭ	абс.	5	4	0,12
	%	62,5	28,6	
ПГГЭ+атипичная резекция	абс.	-	1	
	%	-	7,1	
рПГГЭ+атипичная резекция	абс.	-	1	
	%	-	7,1	

Примечание: ПГГЭ – правосторонняя гемигепатэктомия; рПГГЭ – расширенная правосторонняя гемигепатэктомия.

Для оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения в таблице 7 отражены данные о послеоперационных показателях. Распределение неспецифических осложнений представлено в соответствии с классификацией Clavien – Dindo [32], специфических – согласно ISGLS классификации [33–35].

Таблица 7  
Сравнительный анализ послеоперационных показателей II этапа хирургического лечения в группах

Показатель		Значение		
		Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 14)	p
Clavien-Dindo				
I	абс.	1	1	0,67
	%	12,5	7,1	
IIIA	абс.	-	1	-
	%	-	7,1	
ISGLS				
A	абс.	3	5	0,93
	%	37,5	35,7	
B	абс.	-	1	
	%	-	7,1	
Послеоперационный койко-день	M±σ	14,1±2,5	13±2,9	0,49
	min-max	11–18	7–17	
Количество умерших (летальность)	абс.	-	-	
	%	-	-	
Рецидив	абс.	-	-	
	%	-	-	

Статистически значимых различий по распределению осложнений по исследуемым группам выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Специфические послеоперационные осложнения после II этапа хирургического лечения выявлены у девяти (40,1 %) пациентов, неспецифические – у трех (13,6 %). Специфические осложнения, в основном, представлены проявлениями ППН, – шесть случаев (66,7 %), из них: категория «А» по ISGLS – 5 случаев (83,3%), «В» – один случай (16,7 %).

Неспецифические осложнения распределились следующим образом: у двух пациентов диагностировано инфицирование раневого процесса на фоне перевязок и антибиотикотерапии раневой процесс санирован; в одном случае по поводу плеврита, гидроторакса справа, проводили пункционный метод лечения под УЗ контролем. Летальных случаев и случаев рецидива не отмечено ни в одной из исследуемых групп.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Стоит отметить, что число пациентов, которым целесообразно выполнять радикальные обширные двухэтапные вмешательства, достаточно невелико, если рассматривать в разрезе всех пациентов, оперируемых в клинике по поводу эхинококкоза печени [36–38].

Применяемые хирургические этапные методы профилактики ППН показали эффективность в отношении следующих показателей: КТ-волюметрия ( $p < 0,05$ ), ОК15 ИЦЗ ( $p < 0,05$ ), значение статистической модели ( $p < 0,05$ ). При сопоставимом уровне эффективности с лапаротомным методом перевязки правой ветви воротной вены лапароскопический метод является менее травматичным, что позволяет значительно сократить послеоперационное пребывание в стационаре ( $p < 0,05$ ). При сравнительном анализе характера распределения пациентов в соответствии с градацией статистической модели до и после I хирургического этапа установлено, что удалось добиться изменения у всех 22 пациентов. До выполнения I этапа все пациенты были отнесены в группу с прогнозируемым неблагоприятным исходом на основании значения статистической модели. После выполнения I этапа хирургического лечения, достижения гипертрофии будущего ремнанта и изменения функциональных показателей печени, проведен анализ на основании статистической модели. Из группы 1 шесть пациентов (75 %) были определены в группу с благоприятным прогнозом, два пациента (25 %) – в группу, находящуюся в зоне допустимого риска неблагоприятного исхода. Из группы 2 девять пациентов (64,3 %) были определены в группу с благоприятным прогнозом, пять пациентов (35,7%) – в группу, находящуюся в зоне допустимого риска неблагоприятного исхода (табл. 8).

Таблица 8

Изменение характера распределения пациентов в соответствии с градацией модели прогноза до и после I хирургического этапа

Показатель		Значение		
		Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 14)	
Градация модели прогноза (до I этапа)	III	абс.	8	14
		%	100	100
Градация модели прогноза (после I этапа)	I	абс.	6	9
		%	75,0	64,3
	II	абс.	2	5
		%	25,0	35,7

При анализе литературных данных определена тенденция к проведению исследований по поиску эффективных и безопасных методов прекращения кровотока портальной системы печени с целью достижения викарной гипертрофии ремнанта и анализу их эффективности при планировании обширных резекционных вмешательств [19–30]. Распространенной методикой для получения викарной гипертрофии будущего ремнанта печени является рентгенэндохирургическая эмболизация портального кровотока [19, 21, 22, 39]. Эмболизация воротной вены представляет собой процедуру увеличения контралатеральной доли перед гемигепатэктомией во многих хирургических отделениях по всему миру. Для окклюзии воротной вены используются различные эмболические вещества: гель-пена, этанол, частицы поливинилового спирта, калиброванные микросферы, спирали, н-бутилцианоакрилатный клей, фибриновый клей, полидоканоловая пена, спиртовой раствор проламина и этиленвиниловый спиртовой полимер. Применение возможно в моноварианте и с применением различных комбинаций вышеуказанных окклюзирующих веществ. На данный момент не определено идеального окклюзирующего вещества. У каждого имеются недостатки, сложности в применении и различная степень эффективности [36]. Также существуют технические ограничения доступности процедуры, например, большие объемные образования печени различной этиологии с распространением на ворота, что определяет отсутствие акустического чрескожного доступа к воротному кровотоку. Именно поэтому активно разрабатываются варианты различного доступа к портальному кровотоку с применением различных окклюзирующих веществ [23–25, 40]. J.M. Plewe с соавт. представили опыт лапароскопии в качестве альтернативного доступа к портальному кровотоку печени. Выполняют небольшой пупочный разрез и

устанавливают платформа GelPOINT Mini Advanced Access Platform (Санта-Маргарита, Калифорния, США). Визуализируется сегмент подвздошной кишки, который затем выводится наружу через небольшой пупочный разрез. Периферическую брыжеечную вену канюлируют для доступа к правым ветвям воротной вены. После эмболизации правой доли перевязывают периферическую вену, извлекают порт и ушивают пупочную рану. Такая методика была успешна применена у 10 пациентов (средний возраст – 60,5 лет) в связи с обширными опухолями в правой доле ( $n = 8$ ), обширной эхинококковой кистой ( $n = 1$ ) и во время правосторонней лапароскопической гемиколэктомии при раке толстой кишки IV стадии ( $n = 1$ ). Среднее время операции составило 184 минут (диапазон 116–315). Пациенты были выписаны в период от двух до девяти дней после вмешательства. Среднее увеличение объема будущего остатка печени через 3–4 недели составило 64,95 % [41].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методики достижения викарной гипертрофии ремнанта печени доказали свою эффективность, доступность к применению в тех случаях, когда нет возможности для применения эндоваскулярных вмешательств, а также позволили подготовить пациентов к выполнению обширных радикальных резекционных вмешательств с достаточным уровнем безопасности в плане риска перспективы развития значимой ППН. Двухэтапные обширные резекционные вмешательства при распространенном эхинококкозе печени эффективны и в достаточной степени безопасны при выполнении операций в специализированных гепатологических центрах с применением углубленного протокола предоперационного обследования и могут быть рекомендованы к выполнению при исходном значимом дефиците объема будущего ремнанта печени и функциональных резервов органа.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие подписали все пациенты

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required

Informed consent was signed by all patients.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Baimakhanov Z, Kaniyev S, Serikuly E et al. Radical versus conservative surgical management for liver hydatid cysts: A single-center prospective cohort study. *JGH Open* 2021;5(10):1179–1182. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12649>.
2. Ramia JM, Serrablo A, Serradilla M et al. Major hepatectomies in liver cystic echinococcosis: A bi-centric experience. Retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):182–186. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2018.04.049>.
3. Akbulut S, Sahin TT, Yilmaz S. A Commentary on "Major hepatectomies in liver cystic echinococcosis: A bi-centric experience. Retrospective cohort study" [Int J.Surg. 2018;54:182–186]. *Int J Surg*. 2020;79:271–272. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.05.029>.
4. Gomez I, Gavara C, López-Andújar R et al. Review of the treatment of liver hydatid cysts. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):124–131. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.124>.
5. Al-Saeedi M, Ramouz A, Khajeh E et al. Endocystectomy as a conservative surgical treatment for hepatic cystic echinococcosis: A systematic review with single-arm meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(5):e0009365. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009365>.
6. Wen H, Vuitton L, Tuxun T et al. Echinococcosis: advances in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*.

2019;32(2):e00075–18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00075-18>.

7. Dehkordi AB, Sanei B, Yousefi M et al. Albendazole and treatment of hydatid cyst: review of the literature. *Infect Disord Drug Targets*. 2019;19(2):101–104. <https://doi.org/10.2174/1871526518666180629134511>.
8. Yamamoto Y, Sakamoto Y, Kamiyama T et al. A case of alveolar echinococcosis in the liver that ruptured into the pericardium treated by a combination of hepatectomy and albendazole. *Surg Case Rep*. 2022;8(1):63. <https://doi.org/10.1186/s40792-022-01417-6>.
9. Bayrak M, Altıntaş Y. Current approaches in the surgical treatment of liver hydatid disease: single center experience. *BMC Surg*. 2019;19(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0553-1>.
10. Ibrahim I, Yasheng A, Tuerxun K et al. Effectiveness of a clinical pathway for hepatic cystic echinococcosis surgery in Kashi Prefecture, Northwestern China: a propensity score matching analysis. *Infect Dis Ther*. 2021;10(3):1465–1477. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00466-y>.
11. Меджидов Р.Т., Султанова Р.С. Лечение и профилактика рецидива эхинококкоза печени. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020;179(2):26–32. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-2-26-32>.
- Majidov RT, Sultanova RS. Treatment and prevention of recurrence of liver echinococcosis. *Bulletin of Surgery named after I. I. Grekov = Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2020;179(2):26–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-2-26-32>.
12. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Башков А.Н., Чолакян С.В. Оптимизация хирургической тактики при эхинококкозе печени. Анналы хирургической гепатологии. 2021;26(4):41–50. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-4-41-50>.
- Voskanyan SE, Naidenov EV, Bashkov AN, Cholakyan SV. Optimization of surgical tactics in liver echinococcosis. *Annals of surgical hepatology = Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2021;26(4):41–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-4-41-50>.
13. Deo KB, Kumar R, Tiwari G et al. Surgical management of hepatic hydatid cysts – conservative versus radical surgery. *HPB (Oxford)*. 2020;22(10):1457–1462. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.03.003>.
14. Farhat W, Ammar H, Rguez A et al. Radical versus conservative surgical treatment of liver hydatid cysts: a paired comparison analysis. *Am J Surg*. 2022;224(1 Pt A):190–195. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.12.014>.
15. Ramia Ángel JM, Vázquez MA, Román GC et al. Radical surgery in hepatic hydatidosis: analysis of results in an endemic area. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(9):708–711. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6722/2019>.
16. Al Harbawi LQ, Jawad NK, Al-Dhahiry KJ, Abass KS. A retrospective analysis of surgical techniques and outcomes of hydatid disease in Wasit, Iraq. *J Med Life*. 2022;15(3):374–378. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0093>.
17. Muhammedoğlu B, Pircanoğlu EM, Pişkin E et al. Treatment of hepatic hydatid disease: role of surgery, ERCP, and percutaneous drainage: a retrospective study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2020;31(3):313–320. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000861>.
18. Jaén-Torrejimeno I, López-Guerra D, Rojas-Holguín A et al. Surgical treatment of liver hydatid cyst in elderly patients: A propensity score-matching retrospective cohort study. *Acta Trop*. 2022;232:106466. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106466>.
19. Chansangrat J, Keeratibharat N. Portal vein embolization: rationale, techniques, outcomes and novel strategies. *Hepat Oncol*. 2021;8(4):HEP42. <https://doi.org/10.2217/hep-2021-0006>
20. Dueland S, Yaqub S, Syversveen T et al. Survival outcomes after portal vein embolization and liver resection compared with liver transplant for patients with extensive colorectal cancer liver metastases. *JAMA Surg*. 2021;156(6):550–557. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0267>.
21. Heil J, Schadde E. Simultaneous portal and hepatic vein embolization before major liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(5):1295–1305. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-01960-6>.
22. Kohno S, Isoda H, Ono A et al. Portal vein embolization: radiological findings predicting future liver remnant hypertrophy. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(3):687–693. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21440>.
23. Nozawa Y, Ashida H, Michimoto K et al. Efficacy of portal vein embolization with a procedure of sheath injection and balloon occlusion with gelatin sponge. *J Belg Soc Radiol*. 2021;105(1):42. <https://doi.org/10.5334/jbsr.2485>.
24. Okada M, Ihara K, Miyoshi K et al. Portal vein embolization via the ipsilateral percutaneous transhepatic approach versus laparotomic transileocecal approach: complications, profile and changes in future liver remnant volume. *Br J Radiol*. 2022;95(1135):20210854. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210854>.
25. Yamao T, Tamura Y, Hayashi H et al. Novel approach via the round ligament in portal vein embolization. *World J Surg*. 2021;45(9):2878–2885. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06145-w>.
26. Mukund A, Mondal A, Patidar Y, Kumar S. Safety and outcomes of pre-operative portal vein embolization using N-butyl cyanoacrylate (Glue) in hepatobiliary malignancies: A single center retrospective analysis. *Indian J Radiol Imaging*. 2019;29(1):40–46. [https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI\\_454\\_18](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_454_18).
27. Laurent C, Fernandez B, Marichez A et al. Radiological simultaneous portohepatic vein embolization (RASPE) before major hepatectomy: a better way to optimize liver hypertrophy compared to portal vein embolization. *Ann Surg*. 2020;272(2):199–205. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003905>.
28. Maruyama M, Yoshizako T, Ando S et al. Coil volume embolization ratio for preventing recanalization after portal vein embolization. *Diagn Interv Radiol*. 2021;27(3):366–371. <https://doi.org/10.5152/dir.2021.20043>.
29. Park HJ, Kim KW, Choi SH et al. Dilatation of left portal vein after right portal vein embolization: a simple estimation for growth of future liver remnant. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(7):300–309. <https://doi.org/10.1002/jhbp.633>.
30. Najafi A, Schadde E, Binkert CA. Combined simultaneous embolization of the portal vein and hepatic vein (double vein embolization) – a technical note about embolization sequence. *CVIR Endovasc*. 2021;4(1):43. <https://doi.org/10.1186/s42155-021-00230-w>
31. Краснов А.О. Современные критерии резектабельности у больных с объемными образованиями печени: специальность 14.01.17 «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Новосибирск; 2017. 22 с.

- dissertation abstract for the degree of Candidate of Medical Sciences. Novosibirsk ; 2017. 22 p. (In Russ.).
32. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>.
33. Koch M, Garden OJ, Padbury R et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* 2011;149(5):680–688. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.12.002>.
34. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011;149(5):713–724. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>.
35. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford).* 2011;13(8):528–535. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00319.x>.
36. Краснов А.О., Краснов К.А., Пельц В.А. с соавт. Малые анатомические резекционные методики в лечении эхинококкоза печени. Вестник Ивановской медицинской академии. 2022;27(4):27–32. [https://doi.org/10.52246/1606-8157\\_2022\\_27\\_4\\_27](https://doi.org/10.52246/1606-8157_2022_27_4_27).  
Krasnov AO, Krasnov KA, Pel'ts VA et al. Small anatomical resection techniques in the treatment of liver echinococcosis. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy = Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii.* 2022;27(4):27–32. (In Russ.). [https://doi.org/10.52246/1606-8157\\_2022\\_27\\_4\\_27](https://doi.org/10.52246/1606-8157_2022_27_4_27).
37. Краснов А.О., Анищенко В.В., Краснов К.А. с соавт. Эффективность применения радикальных органосберегающих хирургических методов лечения гидатидозного эхинококкоза печени. Вятский медицинский вестник. 2023;1(77):18–23. <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-1-18-23>.  
Krasnov AO, Anishchenko VV, Krasnov KA et al. The effectiveness of the use of radical organ-sparing surgical methods for the treatment of hydatidosis echinococcosis of the liver. *Vyatka Medical Bulletin = Vjatskij medicinskij vestnik.* 2023;1(77):18–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-1-18-23>.
38. Краснов А.О., Анищенко В.В. Нерезекционные хирургические методики в лечении эхинококкоза печени. Высшая школа: научные исследования: материалы Межвузовского международного конгресса, Москва, 19 января 2023 года. М ; Инфинити : 2023. С. 135–142.  
Krasnov AO, Anishchenko VV, Non-resection surgical techniques in the treatment of liver echinococcosis. Higher School: Scientific Research: Proceedings of the Interuniversity International Congress, Moscow, January 19, 2023. Moscow ; Infiniti : 2023. pp. 135–142.
39. Luz JHM, Gomes FV, Coimbra E et al. Preoperative portal vein embolization in hepatic surgery: a review about the embolic materials and their effects on liver regeneration and outcome. *Radiol Res Pract.* 2020;2020:9295852. <https://doi.org/10.1155/2020/9295852>
40. Zhang ZH, Zhang W, Liu QX et al. Embolization of the transhepatic tract after percutaneous portal vein interventions: single-centre retrospective study comparing n-butyl cyanoacrylate versus coils. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2021;44(11):1728–1733. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02883-5>.
41. Plewe JM, Wabitsch S, Krenzien F et al. Single-incision laparoscopic surgery portal vein embolisation before extended hepatectomy. *J Minim Access Surg.* 2019;16(2):185–189. [https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS\\_211\\_18](https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_211_18).

## Сведения об авторах

**Аркадий Олегович Краснов**

– кандидат медицинских наук,  
aokrasnov@mail.ru,  
<http://orcid.org/0000-0001-7617-6422>

**Константин Аркадьевич Краснов**

– кандидат медицинских наук,  
krasnov8k@rambler.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-9262-3656>

**Владислав Александрович Пельц**

– кандидат медицинских наук,  
vpelc\_c1@rambler.ru,  
<http://orcid.org/0000-0001-8230-6676>

**Олег Аркадьевич Краснов**

– доктор медицинских наук, xo1@mail.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-5214-7771>

**Владимир Вячеславович Павленко**

– доктор медицинских наук,  
pavlenkovv@list.ru,  
<http://orcid.org/0000-0001-9439-2049>

Статья поступила в редакцию 02.03.2023;  
одобрена после рецензирования 04.05.2023;  
принята к публикации 03.07.2023.

## Information about the authors

**Arkadiy O Krasnov**

– Ph.D. in medicine, aokrasnov@mail.ru,  
<http://orcid.org/0000-0001-7617-6422>

**Konstantin A. Krasnov**

– Ph.D. in medicine, krasnov8k@rambler.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-9262-3656>

**Vladislav A. Peltz**

– Ph.D. in medicine, vpelc\_c1@rambler.ru,  
<http://orcid.org/0000-0001-8230-6676>

**Oleg A. Krasnov**

– Doctor of Science (Medicine), xo1@mail.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-5214-7771>

**Vladimir V. Pavlenko**

– Doctor of Science (Medicine), pavlenkovv@list.ru,  
<http://orcid.org/0000-0001-9439-2049>

The article was submitted 02.03.2023; approved  
after reviewing 04.05.2023; accepted for publication  
03.07.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(4):27–35.  
Ural Medical Journal. 2023;22(4):27–35.

Научная статья  
УДК 616.62-003.7-053.8(470.41)  
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-27-35>

## Эпидемиологический анализ заболеваемости мочекаменной болезнью взрослого населения Республики Татарстан за 2012–2021 годы

Алексей Владимирович Шулаев<sup>1</sup>, Камиль Ильмирович Гайнетдинов<sup>2</sup>✉

<sup>1,2</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>2</sup> Республиканская клиническая больница, Казань, Россия

✉ [kamilgainetdinov247@gmail.com](mailto:kamilgainetdinov247@gmail.com)

### Аннотация

**Введение.** Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одну из лидирующих позиций среди урологических заболеваний по распространенности и входит в тройку лидеров по частоте экстренных госпитализаций в урологический стационар. Республика Татарстан является эндемичной территорией по распространенности уролитиазом. В связи с этим, актуальным является изучение тенденций заболеваемости мочекаменной болезнью, что позволит в дальнейшем разработать специальные профилактические мероприятия, которые помогут уменьшить случаи рецидива данной патологии. **Цель работы** – оценка динамики заболеваемости мочекаменной болезнью в Республике Татарстан и выявление территорий, эндемичных по этой патологии. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили статистические данные о количестве выявленных случаев мочекаменной болезни за 2012–2021 гг., представленные ГАУЗ «Республиканский Медицинский информационный аналитический центр» Республики Татарстан. Результаты. Выявлено снижение показателей распространенности и первичной заболеваемости мочекаменной болезнью в Республике Татарстан, отмечена существенная вариабельность данных показателей по отдельным муниципальным образованиям. **Обсуждение.** За прошлое десятилетие в Российской Федерации был отмечен неуклонный рост распространенности уролитиаза. Для снижения уровня распространенности и первичной заболеваемости в муниципальных образованиях с наиболее высокими показателями необходим комплексный подход, включающий в себя коррекцию территориальных особенностей воздействия окружающей среды, алиментарных, метаболических факторов, адекватную профилактику и метафилактику мочекаменной болезни. **Заключение.** Анализ заболеваемости уролитиазом за десятилетний период в Республике Татарстан выявил снижение показателей первичной заболеваемости и показателей распространенности, определены муниципальные образования, отличающиеся стабильно более высокими показателями распространенности и / или первичной заболеваемости.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь; организация здравоохранения; заболеваемость; распространенность; первичная заболеваемость; Республика Татарстан

**Для цитирования:** Шулаев А.В., Гайнетдинов К.И. Эпидемиологический анализ заболеваемости мочекаменной болезнью взрослого населения республики Татарстан за 2012–2021 годы. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):27–35. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-27-35>

© Шулаев А.В., Гайнетдинов К.И., 2023  
© Shulaev A.V., Gainetdinov K.I., 2023

## Epidemiological analysis of the incidence of urolithiasis among the adult population of the Republic of Tatarstan in 2012–2021

Aleksej V. Shulaev<sup>1</sup>, Kamil' I. Gainetdinov<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

✉ kamilgainetdinov247@gmail.com

### Abstract

**Introduction** Urolithiasis is one of the leading urological diseases in terms of prevalence and is among the top three in terms of the frequency of emergency hospital admissions to the urological hospital. The Republic of Tatarstan is endemic for the prevalence of urolithiasis. In this connection, it is important to study the trends of urolithiasis morbidity, which will allow further development of special preventive measures that will help to reduce the cases of recurrence of this pathology. **The aim of this work** was to evaluate the dynamics of urolithiasis morbidity in the Republic of Tatarstan and to identify the territories endemic for this pathology. **Materials and methods** The material for the study was statistical data on the number of detected cases of urolithiasis in 2012–2021, provided by the Republican Medical Information Analytical Center of the Republic of Tatarstan. **Results** A decrease in the prevalence and primary incidence of urolithiasis in the Republic of Tatarstan has been revealed; a significant variability of these indicators in individual municipalities has been noted. **Discussion** Over the past decade, the Russian Federation has seen a steady increase in the prevalence of urolithiasis. To reduce the prevalence and primary morbidity in municipalities with the highest rates, a comprehensive approach is required, including correction of territorial features of environmental exposure, alimentary, metabolic factors, adequate prophylaxis and metaphylaxis of urolithiasis. **Conclusion** Analysis of urolithiasis morbidity over a ten-year period in the Republic of Tatarstan revealed a decrease in primary morbidity and prevalence rates; municipalities with consistently higher prevalence and/or primary morbidity rates were identified.

**Keywords:** urolithiasis, health care organization, morbidity, prevalence, primary morbidity, Republic of Tatarstan

### For citation:

Shulaev AV, Gainetdinov KI. Epidemiological analysis of the incidence of urolithiasis among the adult population of the Republic of Tatarstan in 2012–2021. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):27–35. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-27-35>

### ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает третью позицию среди урологических заболеваний после инфекционных заболеваний почек и мочевыводящих путей и болезней простаты, и лидирует по частоте экстренных госпитализаций [1–3]. Больные с уролитиазом составляют почти половину профильного стационара и подавляющее большинство обращений и госпитализаций в экстренном порядке [4–6].

За прошлые два десятилетия распространенность уролитиазом растет с неуклонной тенденцией. С 2005–2019 гг. в РФ среди взрослого населения зарегистрированный прирост заболеваемости уролитиазом составил 35,5 % и этот рост был достаточно равномерным [7].

Мочекаменная болезнь имеет эндемичное распространение по разным территориям нашей страны, более того, имеется связь между географическим расположением определенного региона и преобладающим по частоте образования мочевым камням (в наиболее жарких территориях чаще

встречаются камни из мочевой кислоты и ее солей, а в западной части страны – оксалат-содержащие кальциевые камни) [8–11]. Данная закономерность связана с особенностями климата, состава воды и качества ее очистки, характером питания, уровнем загрязнения почвы и воды, наследственными и другими факторами [12–14].

Анализ распространенности и первичной заболеваемости является важным условием оценки здоровья населения и планирования развития организации управления системы здравоохранения в целом, и урологической помощи в частности [7].

Республика Татарстан является эндемичной территорией по распространенности уролитиазом. В связи с этим актуальным является изучение тенденций заболеваемости мочекаменной болезнью, что позволит в дальнейшем разработать специальные профилактические мероприятия, которые помогут уменьшить случаи рецидива данной патологии [15–19].

**Цель исследования** – оценка динамики заболеваемости мочекаменной болезнью в Республике

Татарстан и выявление территорий, эндемичных по этой патологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили статистические данные, представленные Республиканским Медицинским информационным аналитическим центром Республики Татарстан о количестве выявленных случаев мочекаменной болезни за 2012–2021 гг. (форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных») в городах Казань, Набережные Челны и 43 муниципальных образованиях Республики Татарстан. На основании представленных данных был проведен анализ динамики показателей распространенности и первичной заболеваемости за указанный период. Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica (v. 13.0). Определяли среднее значение ( $M$ ), ошибку среднего ( $m$ ). Нормальность значений определяли с помощью критерия Уилка – Шапиро. Достоверность различий результатов оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, уровень значимости различий определяли при  $p < 0,05$ . Для оценки связи рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

По статистическим данным за 2012–2019 годы показатель первичной заболеваемости МКБ среди взрослого населения в среднем по Российской Федерации составил  $(178,6 \pm 4,02)$  на 100 тыс. взрослого населения, показатель распространенности –  $(721,8 \pm 32,4)$  на 100 тыс. взрослого населения. При этом средние показатели по РТ были  $(152,3 \pm 20,2)$  на 100 тыс. взрослого населения для первичной

заболеваемости и  $(644 \pm 20,3)$  для распространенности на 100 тыс. взрослого населения. При сравнении средних показателей МКБ по РФ и Республике Татарстан выявлено, что различия не являются статистически значимыми для распространенности:  $(721,8 \pm 32,4)$  и  $(644 \pm 20,3)$ ,  $p > 0,05$ , но значимы для первичной заболеваемости:  $(178,6 \pm 4,02)$  и  $(152,3 \pm 20,2)$ ,  $p < 0,05$ . Также следует заметить, что в Республике Татарстан средние показатели впервые выявленной заболеваемости МКБ среди взрослых в 4,2 раза меньше показателей распространенности. Коэффициент корреляции Пирсона составил  $r_{xy} = 0,66$  ( $p < 0,05$ ), что говорит о достаточно сильной прямой связи между распространенностью и первичной заболеваемостью мочекаменной болезни в Республике Татарстан.

Динамика распространенности мочекаменной болезни в Республике Татарстан за 2012–2013 годы снизилась на 7,75 %, к 2014 году увеличилась на 3,1 %, оставаясь примерно на одном уровне до 2017 года (рис. 1). Второй спад распространенности зафиксирован к 2019 году (–6,5 % в сравнении с 2017 г.). В 2020 году началась пандемия коронавирусной инфекции, приведшая к снижению обращаемости пациентов с мочекаменной болезнью в медицинские организации. В связи с этим наблюдалось снижение распространенности в 2020 году на 17,6 % по сравнению с 2019 годом и дальнейшее увеличение в 2021 году на 10,7 % по отношению к 2020 году. В итоге, распространенность мочекаменной болезни за период 2012–2021 гг. снизилась на 17,7 %. Стоит обратить внимание, что показатель находился примерно на одном уровне с 2013–2019 гг., снизившись в 2020 году и оставаясь на низком уровне и в 2021 году.

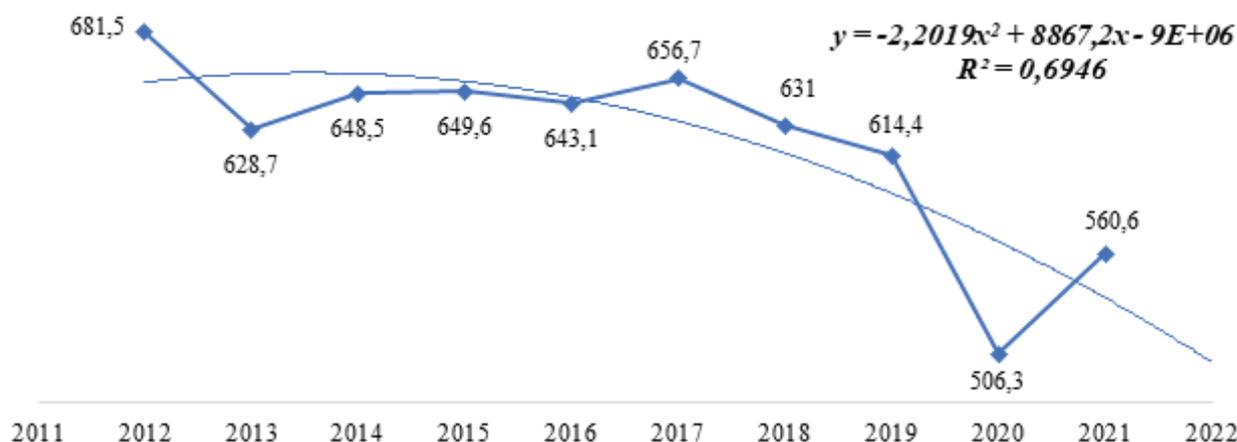


Рис. 1. Динамика распространенности мочекаменной болезни взрослого населения (18 лет и старше) за 2012–2021 гг. в Республике Татарстан (отн. цифры на 100 тыс. взрослого населения)

Показатель распространенности МКБ в Республике Татарстан в 2012 г. составил 681,5 на 100 тыс. взрослого населения, в 2021 г. – 560,6 на 100 тыс. населения. Наиболее высокий показатель отмечается в 2012 году, наименьший – в 2020 году. При этом с 2014 по 2017 годы наблюдается стабилизация показателя примерно на одном уровне.

Динамика первичной заболеваемости мочека-

менной болезни в Республике Татарстан имеет некоторые схожие тенденции с распространенностью (рис. 2). Рост первичной заболеваемости зафиксирован в 2014 году (+25,3 % в сравнении с 2013 г.) Далее показатель держится примерно на одном уровне до 2016 года и затем стабильно снижается к 2020 году (–33,2 % в сравнении с 2016 годом). К 2021 году отмечается подъем показателя на +11,8 %.

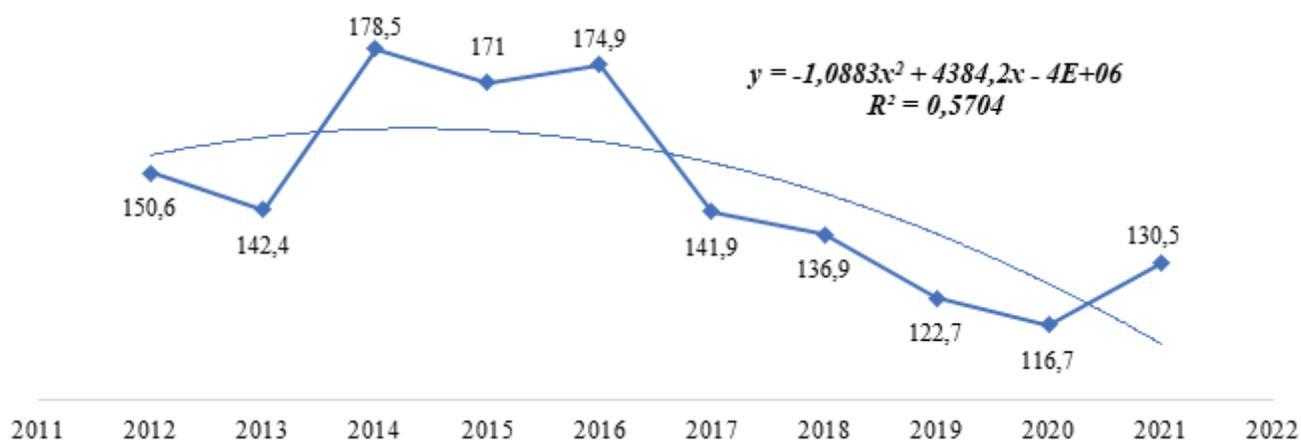


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости мочекаменной болезни взрослого населения (18 лет и старше) за 2012–2021 гг. в Республике Татарстан (отн. цифры на 100 тыс. взрослого населения)

Первичная заболеваемость взрослого населения МКБ в Республике Татарстан в 2021 году (130,5 на 100 тыс. населения) снизилась на 13,3 % в сравнении с 2012 годом (150,6 на 100 тыс. населения). Снижение первичной заболеваемости – не существенное по сравнению со снижением показателя распространенности за изучаемый период.

Для изучения распространенности и первичной заболеваемости уролитиазом в муниципальных образованиях проведено квартильное распределение показателей в республике за период с 2012 по 2021 гг. Все муниципальные образования ( $n = 44$ ), распределены на 4 квартиля от наибольшего к наименьшему показателю (город Казань исключен).

Проведенный анализ позволил выделить муниципальные образования, которые в 2012–2021 годы стабильно демонстрируют наивысшие в Республике Татарстан показатели распространенности и/или первичной заболеваемости МКБ: Алексеевский, Елабужский, Бугульминский, Бав-

линский, Мензелинский, Нижнекамский и Муслумовский районы.

Муниципальные образования, в которых за анализируемый 10-летний период отмечаются наименьшие показатели распространенности и/или первичной заболеваемости: Актанышский, Высокогорский, Буинский, Лаишевский, Кукморский, Апастовский, Альметьевский и Новошешминский районы.

При сравнении средней первичной заболеваемости и распространенности мочекаменной болезни по Республике Татарстан в целом и по муниципальным образованиям с наивысшими показателями с использованием t-критерия показано, что в представленных регионах эти показатели достоверно ( $p < 0,05$ ) превышают средние по Республике Татарстан по распространенности, кроме Бугульминского района ( $p > 0,05$ ). Однако по первичной заболеваемости только Мензелинский район показал достоверное превышение среднего значения по Республике Татарстан ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели первичной заболеваемости и распространенности мочекаменной болезни в муниципальных образованиях в сравнении с общими показателями Республики Татарстан

Показатели первичной заболеваемости и распространенности МКБ												
Показатели	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	$M \pm m$	$p$
Республика Татарстан												
Первичная заболеваемость	150,6	142,4	178,5	171,0	174,9	141,9	136,9	122,7	116,7	130,5	146,61±21,81	
Распространенность	681,5	628,7	648,5	649,6	643,1	656,7	631,0	614,4	506,3	560,6	622,02±51,62	
Алексеевский район												
Первичная заболеваемость	592,6	378,7	375,9	383,1	364,8	357,2	584,3	630,7	562,9	476,9	470,70±111,12	> 0,05
Распространенность	715,0	703,3	717,2	736,3	714,7	694,2	1117,8	1420,4	1275,5	1228,5	932,28±291,84	< 0,05
Елабужский район												
Первичная заболеваемость	362,6	377,8	653,5	756,5	585,3	467,0	305,2	256,6	231,5	340,2	433,60±177,10	> 0,05
Распространенность	1964,9	1860,3	1867,2	2018,3	1201,9	1184,7	933,4	892,8	799,7	761,6	1348,49±519,98	< 0,05

Показатели первичной заболеваемости и распространенности МКБ												
Показатели	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	<i>M±m</i>	<i>p</i>
Бавлинский район												
Первичная заболеваемость	500,5	355,9	315,9	439,8	485,3	463,2	398,1	526,2	616,6	389,2	449,08±88,72	> 0,05
Распространенность	924,0	1099,5	1121,7	1290,9	2113,6	2804,5	2658,9	1140,7	1058,7	804,7	1501,70±738,42	< 0,05
Бугульминский район												
Первичная заболеваемость	225,7	134,7	146,2	150,0	142,3	220,0	185,5	140,4	144,6	139,3	162,86±34,61	> 0,05
Распространенность	1087,9	938,5	978,5	858,2	826,6	1220,0	1224,9	1060,7	1043,3	911,6	1015,00±138,34	> 0,05
Мензелинский район												
Первичная заболеваемость	0,0	249,8	330,0	367,3	465,9	195,0	197,3	181,1	155,4	216,1	235,79±128,19	< 0,05
Распространенность	724,7	960,4	829,5	839,5	1551,5	1812,8	1596,5	1978,7	1951,9	1254,9	1350,05±489,50	< 0,05
Нижнекамский район												
Первичная заболеваемость	297,4	306,0	313,5	406,4	401,2	283,7	282,1	277,7	189,9	278,7	303,65±62,63	> 0,05
Распространенность	868,6	761,2	831,6	1130,3	1119,3	942,1	959,7	989,5	552,0	581,7	873,60±198,57	< 0,05
Муслимовский район												
Первичная заболеваемость	321,6	379,4	445,0	431,2	472,5	434,8	333,0	310,7	156,7	170,6	345,55±110,88	p>0,05
Распространенность	732,4	957,6	1274,0	1977,5	1572,8	1065,0	1082,3	705,5	404,8	400,3	1017,23±498,97	p<0,05

В 2012 году показатель распространенности превышал среднереспубликанский в 12 муниципальных образованиях (26,6 % от числа всех муниципальных образований), а к 2021 году это число увеличилось до 17 (37,8 % от числа всех образований).

Более того, с 2012 по 2021 гг. доля муниципальных образований с наиболее высокими уровнями заболеваемости (в 1,5 и более раза превышающие среднереспу-

бликанский показатель отчетного года) увеличилась в структуре распространенности с 6,6 % до 11,1 %.

В дальнейшем с целью получения обобщенной количественной оценки тенденции динамики был рассчитан темп прироста распространенности и первичной заболеваемости МКБ в Республике Татарстан в целом и в наиболее крупных городах (табл. 2, 3).

Таблица 2

## Динамика изменений уровня распространенности мочекаменной болезни в 2012–2021 гг.

Показатели	Уровни распространенности МКБ по годам										
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
Республика Татарстан											
Распространенность МКБ на 100 тыс. взрослого населения	681,5	628,7	648,5	649,6	643,1	656,7	631,0	614,4	506,3	560,6	
Темп прироста (убыли), %		-7,74	+3,15	+0,17	-1,00	+2,11	-3,91	-2,63	-17,59	+10,72	
г. Казань											
Распространенность МКБ на 100 тыс. взрослого населения	761,5	689,0	758,6	680,1	633,5	674,5	652,9	656,1	530,8	751,7	
Темп прироста (убыли), %		-9,52	+10,10	-10,34	-6,85	+6,47	-3,20	+0,49	-19,09	+41,61	
г. Набережные Челны											
Распространенность МКБ на 100 тыс. взрослого населения	529,1	596,1	585,2	590,5	621,9	533,1	566,4	539,9	500,5	491,7	
Темп прироста (убыли), %		+12,66	-1,82	+0,90	+5,31	-14,27	+6,24	-4,67	-7,29	-1,75	

В Республике Татарстан и в Казани в 2020 году отмечаются высокий темп прироста по сравнению

с 2020 годом (+10,72% и +41,61% соответственно). Однако в 2020 году как в Республике Татарстан, так

и в Казани и Набережных Челнах наблюдаются высокие показатели темпа убыли. Очевидно, что это также связано с пандемией новой коронавирусной инфекции.

При анализе темпа прироста (убыли) распространенности МКБ в 2021 году по отношению к 2012 году выявлена следующая динамика: наименьший темп убыли отмечен в Казани (-1,28 % по

отношению к 2012 году). Темп убыли показателя в Республике Татарстан и Набережных Челнах значительно выше: -17,74 % и -7,06 % соответственно.

При расчете среднего темпа прироста за период 2012–2021 гг. наивысший показатель стал в Казани (+1,07 %). При этом в Республике Татарстан средний темп убыли составил -1,86 %, а в Набережных Челнах -0,52 %.

Таблица 3

Динамика изменений уровня первичной заболеваемости мочекаменной болезни в 2012–2021 гг.

Показатели	Уровень первичной заболеваемости МКБ по годам									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Республика Татарстан										
Первичная заболеваемость МКБ на 100 тыс. взрослого населения	150,6	142,4	178,5	171,0	174,9	141,9	136,9	122,7	116,7	130,5
Темп прироста (убыли), %		-5,44	+25,35	-4,20	+2,28	-18,86	-3,52	-10,37	-4,05	+11,82
г. Казань										
Первичная заболеваемость МКБ на 100 тыс. взрослого населения	125,0	102,4	155,6	131,5	115,1	89,2	98,1	39,0	66,2	131,2
Темп прироста (убыли), в %		-18,08	+51,95	-15,48	-12,47	-22,50	+9,97	-60,24	+69,74	+98,18
г. Набережные Челны										
Первичная заболеваемость МКБ на 100 тыс. взрослого населения	118,0	113,9	145,5	80,9	141,9	77,5	69,9	93,0	135,7	138,4
Темп прироста (убыли), %		-3,47	+27,74	-44,39	+75,40	-45,38	-9,80	+33,04	+45,91	+1,98

В Казани в 2021 году отмечается наибольший темп прироста по сравнению с 2020 годом (+98,18 %). В Республике Татарстан темп прироста составлял +11,82 % по сравнению с 2020 годом. В Набережных Челнах в 2021 году отмечается не столь значительный темп прироста (+1,98 %) по сравнению с 2020 годом.

При анализе темпа прироста (убыли) первичной заболеваемости МКБ в 2021 году по отношению к 2012 году наивысший темп прироста отмечается в Набережных Челнах (+17,28 % по отношению к 2012 году), при этом в Республике Татарстан и Казани этот показатель составил -13,34% и +4,96% соответственно.

При расчете среднего темпа прироста показателя за период 2012–2021 гг. прослеживается следующая тенденция: наивысший средний темп прироста отмечается в Казани (+11,23 %), что является более значительным средним темпом прироста по сравнению с городом Набережные Челны (средний темп прироста +9,0 %). Однако общереспубликанский средний показатель составляет -6,99 %.

Таким образом, несмотря на общее снижение распространенности и первичной заболеваемости мочекаменной болезни в Республике Татарстан за 10-летний период, в 2021 году по сравнению с 2020 годом отмечается значительный рост распространенности и первичной заболеваемости МКБ в Республике Татарстан и особенно в Казани, что связано с окончанием карантина коронавирусной

инфекции и увеличение обращаемости взрослого населения за урологической помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Республика Татарстан относится к числу субъектов РФ с уровнем заболеваемости МКБ, соответствующим средним показателям по Российской Федерации. При этом, несмотря на стремительный рост больных с мочекаменной болезнью в целом по Российской Федерации за последние десятилетия [7, 20], Республика Татарстан относится к тем территориям, в которых показатели распространенности и первичной заболеваемости за период с 2012 г. по 2021 г. снизились.

Из литературных источников известно, что мочекаменная болезнь относится к многофакторным заболеваниям [21–24]. Рассматриваемые в данном исследовании муниципальные образования с показателями первичной заболеваемости и распространенности, заметно превышающими среднереспубликанский показатель за 10-летний период, могут свидетельствовать о наличии в данных муниципальных образованиях определенных социальных и природно-климатических особенностей, которые способствуют большему распространению уролитиаза. Кроме того, увеличение количества специализированных урологических кадров на амбулаторном приеме, применение и внедрение новых лабораторно-диагностических методов исследования, большое внимание, уделя-

емое диспансеризации населения, имеют влияние на уровень показателей заболеваемости [25, 26]. Общая заболеваемость уролитиаза также зависит от эффективности диспансерного учета данного контингента больных [27]. Однако, несмотря на высокую медико-экономическую значимость, мочекаменная болезнь не входит в перечень заболеваний, подлежащих диспансерному учету [28]. Кроме того, принятые для анализа в данном исследовании муниципальные образования с показателями распространенности и первичной заболеваемости заметно ниже среднереспубликанских за рассматриваемый период, могут опосредованно продемонстрировать потребность в повышении эффективности в выявляемости данного заболевания.

Для снижения уровня распространенности и первичной заболеваемости в муниципальных образованиях с наиболее высокими показателями необходим комплексный подход, включающий в себя коррекцию таких факторов, как территориальные особенности воздействия окружающей

среды, алиментарные, метаболические факторы, адекватная профилактика и метафилактика мочекаменной болезни [28–30].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ заболеваемости уролитиазом за десятилетний период в Республике Татарстан выявил снижение первичной заболеваемости на 13,3 % (ежегодная убыль составила –6,99 %) и распространенности на 17,7 % (ежегодная убыль –1,86 %).

Кроме этого, определены муниципальные образования, отличающиеся стабильно более высокими показателями распространенности и/или первичной заболеваемости. Более углубленное изучение факторов, которые влияют на высокие показатели заболеваемости на эндемичных территориях Республики Татарстан (в особенности в ее восточных районах, характеризующихся наиболее высокой заболеваемостью), является приоритетным направлением дальнейшего эпидемиологического анализа, как инцидентности, так и превалентности мочекаменной болезни.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Куприянов Ю.А. с соавт. Мочекаменная болезнь. Русский медицинский журнал. 2014;17:14.  
Pushkar DY, Rasner PI, Kupriyanov SA et al. Urolithiasis. *Russian Medical Journal*. 2014;17:14. (In Russ.).
- Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005–2010 годах. Экспериментальная и клиническая урология. 2012;2:4–12.  
Apolikhin OI, Sivkov AV, Solntseva TW, Komarova VA. Analysis of urological morbidity in the Russian Federation in 2005–2010. *Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2012;2:4–12. (In Russ.).
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. с соавт. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 г. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;2:4–12.  
Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV et al. Analysis of uroonephrological morbidity and mortality in Russian Federation for 2003–2013. *Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2015;2:4–12. (In Russ.).
- Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В. с соавт. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология. 2012;3:19–24.  
Yanenko EK, Merinov DS, Konstantinova OV et al. Modern trends in epidemiology, diagnosis and treatment of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2012;3:19–24. (In Russ.).
- Борисов В.В., Дзеранов Н.К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников: учеб. пособие. М : 2011. 96 с.  
Borisov VV, Dzeranov NK. Urolithiasis. Therapy of patients with kidney and ureteral stones: a training manual. М : 2011. 96 p. (In Russ.).  
URL:[http://netkamney.ru/wp-content/uploads/2016/Борисов\\_Дзеранов\\_2013\\_Мочекаменная-болезнь-Терапия-больных-камнями-почек-и-мочеточников.pdf](http://netkamney.ru/wp-content/uploads/2016/Борисов_Дзеранов_2013_Мочекаменная-болезнь-Терапия-больных-камнями-почек-и-мочеточников.pdf).
- Рязанцев Е.В., Рязанцев В.Е. Организационно-методическое и кадровое обеспечение урологической службы. Регионология. 2009;4(69):195–205.  
Ryazantsev EV, Ryazantsev VE. Organisational, methodical and personnel provision of urological service. *Regionology*. 2009;4(69):195–205. (In Russ.).
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. с соавт. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. Экспериментальная и клиническая урология. 2022;15(2):10–17.  
Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020.

- Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2022;15(2):10–17. (In Russ.).
8. Степанович О.В., Мирошников К.В. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Астраханской области. Успехи современного естествознания. 2006;5:16–17.  
Stepanovich OV, Miroshnikov KV Incidence of urolithiasis in the Astrakhan region. Urolithic diseases morbidity in the Astrakhan region. *Advances of current natural sciences = Uspehi sovremennoego estestvoznaniya*. 2006;5:16–17. (In Russ.).
9. Гусакова Д.А., Калинин С.Ю., Камалов А.А., Тишова Ю.А. Факторы риска развития мочекаменной болезни у больных с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;2:61–64.  
Gusakova DA, Kalinchenko SV, Kamalov AA, Tishova AA Risk factors for the development of the urolithiasis in men with the metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2013;2:61–64. (In Russ.).
10. Тивтикян А.С., Савилов А.В., Охоботов Д.А. с соавт. Наследственный фактор метафилактики мочекаменной болезни: современное состояние вопроса. Экспериментальная и клиническая урология. 2022;15(1):76–84.  
Tivtikyan AS, Savirov AV, Ohobotov DA et al. Hereditary factor of metaphylaxis of urolithiasis : current state of the issue. *Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2022;15(1):76–84. (In Russ.).
11. Мурзалиев М.Т., Насирдин К.Э., Темиров Н.М. Факторы, влияющие на уровень заболеваемости мочекаменной болезнью в Ошской области. Успехи современной науки и образования. 2016;6(10):112–117.  
Murzaliev MT, Nasirdin KE, Temirov NM. Factors influencing the incidence of urolithiasis in Osh region. *Advances in modern science and education = Uspehi sovremennoj nauki i obrazovaniya*. 2016;6(10):112–117. (In Russ.).
12. Исаев М.Х., Мирошников В.М. Региональные особенности микроэлементного состава, типов мочевых камней и их связь с водными источниками Чеченской республики. Фундаментальные исследования. 2011;9:82–86.  
Isayev MKh, Miroshnikov VM. Regional features of the microelement structure, types of urinary stones and their connection with water sources of the Chechen Republic. *Fundamental Research = Fundamental'nye issledovaniya*. 2011;9:82–86. (In Russ.).
13. Севостьянова О.А. Минералого-геохимические особенности уролитов томского района и их связь с факторами природной среды и техногенного воздействия: дис. ... канд. геолого-минералогических наук. 25.00.36: утв. 24.05.2012. Томск. 2012. с.19–20.  
Sevostyanova OA. Mineralogical and geochemical features of urolites of Tomsk area and their connection with factors of natural environment and technogenic impact: Ph. Candidate of geological-mineralogical sciences. 25.00.36: Approved. 24.05.2012. Tomsk. 2012. pp. 19–20  
URL: [https://earchive.tpu.ru/bitstream/11683/6780/1/thesis\\_tpu-2012-38.pdf](https://earchive.tpu.ru/bitstream/11683/6780/1/thesis_tpu-2012-38.pdf)
14. Мусихина Е.А., Дмитриева Л.Ю. Характер зависимости медико-демографических показателей от степени загрязнения почвенного покрова. Успехи современного естествознания. 2009;11:50–52.  
Musikhina EA, Dmitrieva LYu. The nature of the dependence of medical and demographic indicators on the degree of pollution of the soil cover. *Advances of current natural sciences = Uspehi sovremennoego estestvoznaniya*. 2009;11:50–52.
15. Аполихин О.И., Сивков А.В., Катибов М.И. с соавт. Программа «Урология» – комплексный подход к охране здоровья на территории Воронежской области. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;2:4–9. (In Russ.).  
Apolikhin OI, Sivkov AV, Katibov MI et al. Program “Urology” – a complex approach to healthcare modernization, based on the example of Voronezh region. *Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2013;2:4–9. (In Russ.).
16. Вощула В.И., Ниткин Д.М., Лелюк В.Ю. с соавт. Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;2:18–25.  
Voshula VI, Nitkin DM, Lelyuk VJ et al. Statistics and risk factors of urolithiasis in Belarus. *Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2013;2:18–25. (In Russ.).
17. Клочков В.В., Ермолаева С.В., Клочков А.В., Курашов А.В. Влияние водного фактора на распространенность мочекаменной болезни в Ульяновской области. Ульяновский медико-биологический журнал. 2011;2:113–118.  
Klochkov VV, Ermolaeva SV, Klochkov AV, Kurashov AV. Quality of water and prevalence of urolithic illness in the Ulyanovsk region. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal = Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2011;2:113–118. (In Russ.).
18. Курбанова Д.А., Омаров Н.С.М., Омарова Х.М. Эпидемиология и этиологические факторы риска развития мочекаменной болезни в Дагестане. Уральский медицинский журнал. 2017;11(155):120–124.  
Kurbanova DA, Omarov NSM., Omarova HM. Epidemiology and etiological factors of the risk of development of urinary disease in Dagestan. *Ural Medical Journal*. 2017;11(155):120–124. (In Russ.).
19. Клочков В.В., Ермолаева С.В., Клочков А.В., Курашов А.В. Распространенность мочекаменной болезни в Ульяновской области, факторы риска, ранняя диагностика. Экология человека. 2012;11:50–55.  
Klochkov VV, Ermolaeva SV, Klochkov AV, Kurashov AV Urolithiasis prevalence in Ulyanovsk region, risk factors, early diagnostics. *Human Ecology = Jekologiya cheloveka*. 2012;11:50–55. (In Russ.).
20. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. с соавт. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы). Экспериментальная и клиническая урология. 2018;4:4–14.  
Apolikhin OI, Sivkov AV, Komarova VA et al. Urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016). *Experimental and Clinical Urology = Jekspierimental'naja i klinicheskaja. urologija* 2018;4:4–14. (In Russ.).
21. Тызю Д.В., Ахназарян М.С., Макеева А.В. Сравнительная оценка факторов риска в патогенезе развития мочекаменной болезни почек. Научное обозрение. Педагогические науки. 2019;5(4):115–118.  
Tyzio DV, Hahnazaryan MS, Makeeva AV. Comparative assessment of risk factors in pathogenesis of development of the urolithic disease of kidney. *Scientific Review. Pedagogical sciences = Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki*. 2019;5(4):115–118. (In Russ.).

22. Иокша В.А. Анализ факторов риска развития мочекаменной болезни. Актуальные вопросы современной медицины: Материалы III Дальневосточного медицинского молодежного форума, Хабаровск, 02–04 октября 2019 года. Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2019. С. 129–133.  
Ioksha VA. Analysis of risk factors for urolithiasis. Actual issues of modern medicine: Proceedings of the III Far Eastern Medical Youth Forum, Khabarovsk, 02-04 October 2019. Khabarovsk: Far Eastern State Medical University, 2019. P. 129–133. (In Russ.).
23. Галкина Н.Г., Калинина Е.А., Галкин А.В. Мочекаменная болезнь: современные представления об этиологии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2020;16(3):773–779.  
Galkina NG, Kalinina EA, Galkin AV. Urolithiasis: modern concepts of etiology of disease (review). *Saratov Scientific Medical Journal = Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2020;16(3):773–779. (In Russ.).
24. Саенко В.С., Газимиев М.А., Песегов С.В. Место минеральных вод в метафилактике мочекаменной болезни. Урология. 2016;2(2):87–94.  
Saenko VS, Gazimiev MA, Pesegov SV The place of mineral water in the metaphylaxis of urolithiasis. *Urology*. 2016;2(2):87–94. (In Russ.).
25. Зубков И.В., Севрюков Ф.А., Гурвич Н.И. с соавт. Эпидемиологическая ситуация по мочекаменной болезни в Кировской области. Вятский медицинский вестник. 2018;3(59):14–18.  
Zubkov IV, Sevrukov FA, Gurvich NI et al. The epidemiological situation of urolithiasis in the Kirov region. *Vyatka Medical Bulletin = Vjatskij medicinskij vestnik*. 2018;3(59):14–18. (In Russ.).
26. Зубков И.В., Севрюков Ф.А., Гурвич Н.И., Фетисов В.А. Оценка ресурсов здравоохранения Кировской области в обеспечении населения урологической помощью при мочекаменной болезни. Вятский медицинский вестник. 2019;1(61):49–54.  
Zubkov IV, Sevrukov FA, Gurvich NI, Fetisov VA. Assesment of Kirov region health resources in providing the population with urological care in case of urolithiasis. *Vyatka Medical Bulletin = Vjatskij medicinskij vestnik*. 2019;1(61):49–54. (In Russ.).
27. Оношко В.Ф., Зеленкова С.В., Ботвинкин А.Д. Эпидемиологический анализ заболеваемости мочекаменной болезнью взрослого населения Иркутской области. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;3:8–11.  
Onopko VF, Zelenkova SV, Botvinkin AD. Epidemiological analysis of prevalence and incidence of urolithiasis in the adult population of the Irkutsk region. *Experimental and Clinical Urology = Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2013;3:8–11. (In Russ.).
28. Просьянников М.Ю., Войтко Д.А., Анохин Н.В. с соавт. Современный взгляд на скрининг мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология. 2022;15(1):60–67.  
Prosyannikov MY, Voytko DA, Anokhin NV et al. A modern view on the screening of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology = Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2022;15(1):60–67. (In Russ.).
29. Аляев Ю., Амосов А., Саенко В. Принципы метафилактики мочекаменной болезни в период послеоперационного амбулаторного наблюдения. Врач. 2007;2:24–28.  
Alyaev Y, Amosov A, Saenko V. Principles of metaphylaxis of urolithiasis during postoperative ambulatory observation. *Physician = Vrach*. 2007;2:24–28. (In Russ.).
30. Просьянников М.Ю., Сивков А.В., Константинова О.В. с соавт. Приверженность пациентов к метафилактике мочекаменной болезни. Экспериментальная и клиническая урология. 2022;15(2):54–65.  
Prosyannikov MY, Sivkov AV, Konstantinova OV et al. Adherence of patients to metaphylaxis of urolithiasis. *Experimental and Clinical Urology = Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2022;15(2):54–65. (In Russ.).

**Сведения об авторах****А.В. Шулаев**

– доктор медицинских наук, профессор,  
shulaev8@gmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0002-2073-2538>

**К.И. Гайнетдинов**

– врач-уролог, аспирант,  
kamilgainetdinov247@gmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0002-2127-939>

Статья поступила в редакцию 19.12.2022;  
одобрена после рецензирования 10.03.2023;  
принята к публикации 03.07.2023.

**Information about the authors****A.V. Shulaev**

– Doctor of Science (Medicine), Professor,  
shulaev8@gmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0002-2073-2538>

**K.I. Gainetdinov**

– Urologist Andrologist, Postgraduate Student,  
kamilgainetdinov247@gmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0002-2127-939>

The article was submitted 19.12.2022; approved  
after reviewing 10.03.2023; accepted for publication  
03.07.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(4):36–43.  
Ural Medical Journal. 2023;22(4):36–43.

Научная статья  
УДК 314.48

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-36-43>

## Выявление зон риска по коэффициенту общей смертности населения и факторам образа жизни на уровне региона

Елена Викторовна Бобкова<sup>1</sup>, Наталья Васильевна Ефимова<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Медицинский информационно-аналитический центр Иркутской области, Иркутск, Россия

<sup>2</sup> Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск

✉ [medecolab@inbox.ru](mailto:medecolab@inbox.ru)

### Аннотация

**Введение.** Смертность населения зависит от комплекса техногенных, социальных, природных поведенческих факторов. Кластеризация территорий внутри крупных субъектов РФ по величине популяционных потерь позволяет определить наиболее значимые из управляемых факторов. **Цель работы** – выявить зоны риска по уровню коэффициентов общей смертности населения муниципальных образований Иркутской области и связь показателя с факторами образа жизни. **Материал и методы.** Проанализированы данные по 42 объектам, включающим муниципальные образования и города Иркутской области, в динамике с 2011 по 2021 годы с помощью линейного регрессионного анализа. Для выявления территорий риска использован кластерный анализ: иерархический метод Варда и метод *k*-средних. Связи между изучаемыми признаками оценивались с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. **Результаты.** Коэффициент смертности населения снижался в период 2011–2019 гг. и увеличился в 2020–2021 гг., в среднем составил 13,34 CI (13,22–14,81)‰. Выделены пять кластеров, различающиеся по коэффициенту смертности: минимум в V – 11,7CI (10,72–12,68)‰; максимум в IV – 18,5CI (17,91–19,09)‰. В указанных кластерах статистически значимо различаются распространённость наркомании, табакокурения и алкоголизма. На основе проведенной классификации выделены территории риска (с наибольшей долей населения старше трудоспособного возраста и высокой распространённостью бытовых интоксикаций) и «пограничные территории» (кластеры с повышенным уровнем смертности). **Обсуждение.** Для выявления зон риска и приоритетных факторов сохраняется необходимость совершенствования формирования информационной базы, расширения использования различных статистических методов для выявления ключевых факторов, влияющих на уровень общей смертности на региональном уровне. **Заключение.** Коэффициент смертности ассоциирован не только с постарением населения, но и с распространённостью привычных бытовых интоксикаций и низкой физической активностью взрослого населения.

**Ключевые слова:** коэффициент общей смертности, факторы образа жизни, статистический анализ, зоны риска

**Для цитирования:** Бобкова Е.В., Ефимова Н.В. Выявление зон риска по коэффициенту общей смертности населения и факторам образа жизни на уровне региона. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):36–43. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-36-43>

© Бобкова Е.В., Ефимова Н.В., 2023

© Bobkova E.V., Efimova N.V., 2023

## Identification of risk zones according to the rate of total mortality and lifestyle factors at the regional level

Elena V. Bobkova<sup>1</sup>, Natalia V. Efimova<sup>2</sup>✉

<sup>1</sup> Medical Information and Analytical Center of the Irkutsk Region, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup> East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, Russia

✉ medecolab@inbox.ru

### Abstract

**Introduction** Population mortality depends on a complex of man-made, social, and natural behavioral factors. Clustering of territories within large constituent entities of the Russian Federation according to the value of population losses makes it possible to determine the most significant of the controllable factors. **The aim of the work** was to identify the risk zones according to the level of total mortality rates of the population of municipalities of the Irkutsk region and the relationship of the index with lifestyle factors. **Materials and methods** The data on 42 objects, including municipalities and cities of the Irkutsk region, in the dynamics from 2011 to 2021 were analyzed using linear regression analysis. Cluster analysis was used to identify the risk territories: the hierarchical Wards method and k-means method. The relationships between the studied attributes were evaluated using Spearman rank correlation analysis. **Results** The mortality rate decreased in 2011–2019 and increased in 2020–2021, averaging 13.34 CI(13.22–14.81) ‰. Five clusters differing in mortality rate were identified: minimum in V – 11.7 CI(10.72–12.68) ‰; maximum in IV – 18.5 CI(17.91–19.09) ‰. In these clusters the prevalence of drug addiction, tobacco smoking and alcoholism are statistically significantly different. Based on this classification, risk areas (with the highest proportion of the population above working age and a high prevalence of household intoxication) and “borderline areas” (clusters with an increased mortality rate) have been identified. **Discussion** In order to identify risk areas and priority factors, there remains a need to improve the information base, increasing the use of different statistical methods to identify the key factors influencing overall mortality at the regional level. **Conclusion** The mortality rate is associated not only with an ageing population, but also with the prevalence of habitual domestic intoxications and low physical activity of the adult population.

**Keywords:** mortality rate, lifestyle factors, statistical analysis, risk areas

### For citation:

Bobkova EV, Efimova NV. Identification of risk zones according to the rate of total mortality and lifestyle factors at the regional level. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):36–43. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-36-43>

### ВВЕДЕНИЕ

Смертность является важным показателем естественного движения населения и отражает уровень социального и санитарно-эпидемиологического благополучия территорий [1]. Коэффициент смертности населения Иркутской области (ИО) – один из самых высоких в Российской Федерации, в 2021 году он составил 17,7 на 1 тыс. населения, что выше не только среднероссийского показателя (16,8‰), но и среднего по Сибирскому федеральному округу (17,2‰)<sup>1</sup>. В работе Я.А. Лещенко и А.А. Лисовцова [2] выявлено, что многолетняя динамика общей смертности населения ИО (1989–2017 гг.) имела волновой характер с выраженными подъемами уровня смертности и последующим его снижением, величины коэффициента смертности в течение всего периода были выше данного показателя по СФО на 6,5–10 %, и РФ на 12,9–21,5 %.

В настоящее время убедительно показано не-

равенство уровня смертности населения различных территорий, как в разрезе стран [3–5], так и в границах крупных стран: России [6–8], Китая [9, 10], США [11, 12]. Для подтверждения высокой дифференциации показателей смертности населения от различных причин используют различные математико-статистические методы [7, 11, 13]. В ряде работ выявлена ассоциированность изменений уровня смертности населения и различных факторов и условий: социально-экономических, эпидемиологических, экологических (природного и техногенного характера), образа жизни и др. [1, 3, 6, 9]. Так как отдельные страны и регионы находятся на разных стадиях технологического и социального развития, уровня и доступности медицинской помощи, то они различаются по значимости классов причин смертности, которые определяются несовпадающей комбинацией факторов и сложившихся условий жизни в регионах. Вместе

<sup>1</sup> Естественное движение населения Российской Федерации за 2021 год. Статистический бюллетень – URL: <http://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 24.12.2022).

с тем, кроме социальной политики государства в области развития здравоохранения, уровня и качества жизни населения большое значение имеют поведенческие факторы риска, зависящие, в первую очередь, непосредственно от человека. При группировке факторов риска 50–57 % от долевого вклада составили курение, употребление наркотиков, несбалансированное питание, дистресс, низкая физическая активность и другое [14]. Одним из ключевых факторов, негативно влияющих на смертность и ожидаемую продолжительность жизни населения, является чрезмерное потребление алкоголя [6, 15, 16]. Значимость описанной проблемы определяет цель исследования – выявить территории риска по уровню коэффициентов общей смертности населения муниципальных образований Иркутской области и связь показателя с факторами образа жизни.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ИО с численностью населения, по данным переписи 2020 года, 2 370 102 чел., доля городского населения составляет 77,61 %. Общая площадь территории ИО – 774,8 км<sup>2</sup>, плотность населения – 3,07 чел./км<sup>2</sup>. Административный центр области г. Иркутск имеет численность 617 249 чел. В рамках мониторинга медико-демографических показателей в ИО выделяют 10 городских округов и 32 муниципальных района, из них шесть относятся к Усть-Ордынскому бурятскому округу. ИО характеризуется высоким индустриальным развитием. Градообразующими являются предприятия цветной металлургии, нефтехимической и химической промышленности, лесоперерабатывающей и лесохимической, теплоэнергетики, гидроэлектростанции. В настоящее время интенсивно развивается северный, нефте- и газоносный район ИО.

В работе рассматривались данные по 42 объектам – муниципальным образованиям (МО), включающим районы и города ИО в динамике с 2011 по 2021 годы. Использована информация, представленная в формах федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», № 37 «Сведения о пациентах, больных алкоголизмом, наркоманиями, токсикоманиями»; форме отраслевой статистической отчетности № 131 «Сведения о проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»; ежегодных статистических бюллетенях «Численность населения по полу и возрасту» Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по ИО.<sup>2</sup> Был проведен статистический анализ ежегодных показателей смертности населения по данным, содержащимся в статистических таблицах С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти».

<sup>2</sup> <https://irkutskstat.gks.ru/folder/179585> (дата обращения: 25.01.2023).

<sup>3</sup> <http://irkutskstat.gks.ru/> (дата обращения: 25.11.2022).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica версии 10.0. Динамику коэффициента общей смертности (КС) за изучаемый период изучали с помощью линейного регрессионного анализа. Достоверность аппроксимации тренда оценивали с помощью коэффициента детерминации ( $R^2$ ). Коэффициент общей смертности рассчитан на 1 тыс. населения, доля населения старше трудоспособного возраста, распространенность параметров образа жизни (нерациональное питание, низкая физическая активность, употребление табака – на 1 тыс. населения, распространенность наркомании и алкоголизма – на 100 тыс. населения). Все показатели оценивали на соответствие параметрическому закону распределения методом Колмогорова – Смирнова. Связи между изучаемыми признаками оценивали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена ( $r_{sp}$ ), за критерий статистической значимости принят уровень  $p < 0,05$ . Для выявления территорий риска по уровню смертности были использованы два метода кластерного анализа: иерархический метод Варда, позволивший определить оптимальное количество кластеров, и метод  $k$ -средних. Кластеризацию территорий проводили в пространственном отношении по МО, объединенным в однородные группы, имеющим близкие значения признаков. По результатам кластерного анализа рассчитаны средние показатели для каждого кластера по каждому показателю, характеризующему образ жизни населения, для выявления различий между кластерами с разным уровнем КС. Характеристика кластеров дана по средним показателям и 95-процентным доверительным интервалам ( $M(SI)$ ). При попарном сравнении характеристик пяти кластеров (КС и показателей, характеризующих образ жизни) использован критерий Стьюдента, уровень статистической значимости различий  $p < 0,005$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

КС населения ИО в изучаемый период 2011–2021 гг. составил 13,34 СИ (13,22–14,81) ‰. Визуализация данных показывает, что динамику изучаемого показателя достаточно хорошо можно описать лишь нелинейным регрессионным уравнением:  $Y = 15,622 + 0,103x^2 - 1,0554x$ , коэффициент аппроксимации  $R^2 = 0,695$  (рис. 1). В связи с этим мы рассмотрели отдельно период 2011–2019 гг., в который средний уровень КС составил 13,5 СИ (13,25–13,74) ‰. Тренд в течение этого времени снижался от 14,0 до 12,9 ‰ и описывался линейным регрессионным уравнением  $Y = 14,117 - 0,123x$  ( $R^2 = 0,801$ ). В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации в связи со вспышкой новой коронавирусной инфекции, начиная с 2020 г., уровень КС в ИО достиг 17,7 ‰ в 2021 г. и стал оцениваться как высокий.

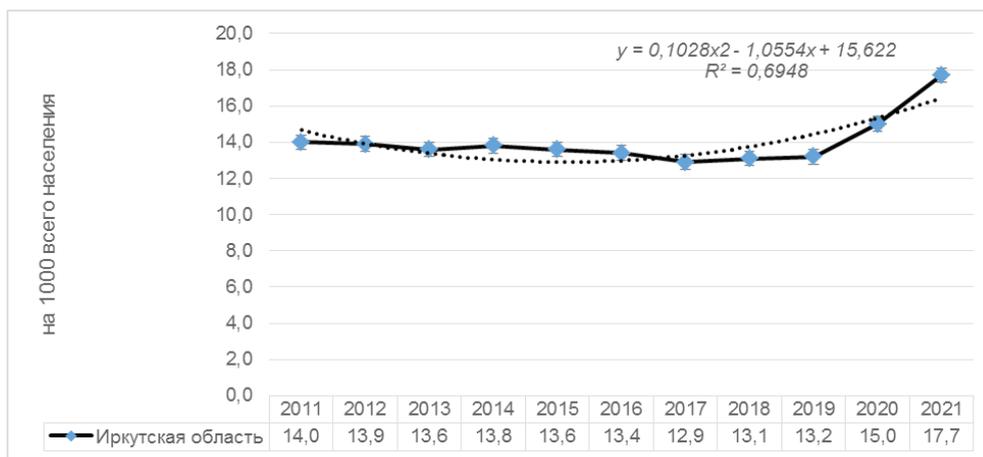


Рис. 1. Динамика коэффициента смертности населения ИО в 2011–2021 гг. (на 1 тыс. населения)

Разброс КС по отдельным МО даже в период 2011–2019 гг. был достаточно велик: минимум в Осинском районе, – 11,0 CI (9,81–12,10) ‰, максимум в Нижнеудинском районе, – 18,2 CI (17,68–18,79) ‰, что определило необходимость кластеризации МО

по уровню общей смертности населения. Метод Варда показал, что наилучшим образом все пространство изучаемых признаков можно разделить на пять кластеров. С помощью метода k-средних проведена кластеризация (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика кластеров, выделенных по уровню коэффициентов общей смертности населения административных территорий ИО

Характеристики	Кластеры				
	I	II	III	IV	V
Муниципальные образования	г. Тулун, Балаганский, Жигаловский, Нижнеилимский, Аларский и Усть-Кутский районы	г. Ангарск, г. Братск, г. Шелехов, г. Саянск, г. Усть-Илимск, Баяндаевский, Казачинско-Ленский районы	г. Зима, г. Усолжье-Сибирское, Бодайбинский, Братский, Заларинский, Катангский, Качугский, Киренский, Слюдянский, Тайшетский, Усть-Удинский, Чунский районы	г. Свирск, г. Черемхово, Куйтунский, Мамско-Чуйский, Нижнеудинский районы	г. Иркутск, Ольхонский, Боханский, Нукутский, Иркутский, Осинский, Эхирит-Булагатский районы
Евклидово расстояние	II = 1,846				
	III = 1,290	III = 2,929			
	IV = 3,347	IV = 5,039	IV = 2,238		
	V = 3,695	V = 2,123	V = 4,758	V = 6,913	
Численность населения, тысяч человек (на 01.01.2022)	192,0	680,0	445,0	178,0	862,0
Общий коэффициент смертности, средний (CI), ‰	15,3 (15,10–15,49)	13,5 (12,91–14,09)	16,3 (16,10–16,50)	18,5 (17,91–19,09)	11,7 (10,72–12,68)
Статистическая значимость различий, p	I-II = 0,000	II-III = 0,000	III-IV = 0,000	IV-V = 0,000	
	I-III = 0,000	II-IV = 0,000	III-V = 0,000		
	I-IV = 0,000	II-V = 0,002			
	I-V = 0,000				
Коэффициент вариации, %	2,4	5,2	2,6	3,3	10,4
Доля населения в возрасте старше 60 лет, средний (CI), %	22,6 (20,10–25,0)	24,7 (22,31–29,07)	24,9 (23,53–26,37)	25,9 (22,62–29,10)	19,2 (16,25–22,31)

Характеристики	Кластеры				
	I	II	III	IV	V
Статистическая значимость различий, p	I-II = 0,235	II-III = 0,858	III-IV = 0,586	IV-V = 0,003	
	I-III = 0,111	II-IV = 0,564	III-V = 0,000		
	I-IV = 0,123	II-V = 0,004			
	I-V = 0,086				

Примечание: уровень статистической значимости различий  $p < 0,005$  (критерий Стьюдента)

Все сгруппированные кластеры статистически значимо различаются по уровню КС. Среди всех кластеров среднеобластному уровню соответствует КС во II кластере ( $p = 0,439$ ). Указанный кластер объединяет семь МО, где проживает 680,0 тыс. населения, из которых 95 % городское население молодых промышленных центров с развитой цветной металлургией, нефте- и лесохимическими производствами. Показатель в самом многочисленном V кластере на 12 % ниже среднего по области КС ( $p = 0,000$ ). Отметим, что данный кластер включает административный центр области г. Иркутск (630 тыс. жителей) и сельские районы Усть-Ордынского бурятского автономного округа. Три другие кластера превосходят по уровню КС средний показатель по ИО: I – на 14,7 %, III – на 22,2 %, IV – на 38,7 % (во всех случаях  $p = 0,000$ ). Вошедшие в данные кластеры МО представлены районами области и «старыми» городами, возникшими в XVII–XIX веках. Сравнение кластеров по доле лиц старше трудоспособного возраста показало, что в V кластере этот показатель минимальный, – 19,2 %, статистически значимые различия выявлены с II (24,7 %), III (24,9 %) и IV (25,9 %) кластерами. Рассмотрев коэффициенты вариации КС, установили, что наиболее близкие уровни КС наблю-

дались в I и III кластерах (2,4–2,6 %). В V кластере коэффициент вариации наибольший, – 10,4 %, что отражает его неоднородность.

Выявленные различия по уровню КС и коэффициентам вариации определили второй этап исследований, – поиск факторов образа жизни, влияющих на величину общей смертности населения в наиболее однородных по уровню смертности кластерах I–IV. В ходе оценки негативных привычек выявили, что больше всего статистически значимых различий между II и III кластерами: во II выше распространенность наркомании (25,8 (24,6–26,8) ‰ против 20,5 (19,9–21,2),  $p = 0,000$ ), в II I– табакокурения (35,3 (34,3–36,2) ‰ против 31,6 (30,2–33,0) ‰,  $p = 0,000$ ) и алкоголизма (138,5 (134,2–1142,8) ‰ против 101,2 (96,9–105,4),  $p = 0,000$ ) (табл. 2). Кроме того, необходимо отметить некоторые особенности V кластера: ниже распространенность алкоголизма, чем в IV кластере в 2,0 раза ( $p = 0,000$ ), в III – в 1,4 раза ( $p = 0,000$ ), во II – в 1,2 раза ( $p = 0,000$ ), в I – в 1,3 раза ( $p = 0,000$ ); наркомании в 2,1 ( $p = 0,000$ ), 1,6 ( $p = 0,000$ ), 2,2 ( $p = 0,000$ ) и 1,7 ( $p = 0,000$ ) раза соответственно. При этом в V кластере больше частота нездорового питания в 1,1–1,4 раза по сравнению с другими кластерами.

Таблица 2

## Распространенность негативных характеристик образа жизни населения

Кластеры	Среднее (95 процентный доверительный интервал среднего)				
	Нездоровое питание, ‰	Низкая физическая активность, ‰	Табакокурение, ‰	Алкоголизм, ‰	Наркомания, ‰
I	73,5 (49,4–97,6)	37,6 (30,1–45,3)	41,7 (35,1–48,4)	116,1 (69,3–162,5)	20,6 (16,5–24,2)
II	56,5 (54,3–58,7)	30,4 (29,3–31,5)	31,6 (30,2–33,0)	101,2 (96,9–105,4)	25,8 (24,6–26,8)
III	58,7 (57,0–60,5)	28,8 (28,2–29,5)	35,3 (34,3–36,2)	138,5 (134,2–1142,8)	20,5 (19,9–21,2)
IV	57,6 (52,4–62,9)	43,9 (39,1–48,6)	29,8 (27,4–32,2)	182,9 (173,9–191,9)	25,0 (23,4–26,6)
V	81,1 (75,6–86,6)	38,6 (36,2–40,9)	38,0 (35,9–40,1)	87,3 (86,4–90,0)	11,9 (10,8–12,6)
Статистическая значимость различий, p	I-II = 0,000 I-III = 0,000 I-IV = 0,000 I-V = 0,025 II-III = 0,003 II-IV = 0,701 II-V = 0,000 III-IV = 0,262 III-V = 0,000 IV-V = 0,000	I-II = 0,010 I-III = 0,000 I-IV = 0,013 I-V = 0,465 II-III = 0,000 II-IV = 0,050 II-V = 0,000 III-IV = 0,000 III-V = 0,000 IV-V = 0,050	I-II = 0,000 I-III = 0,000 I-IV = 0,000 I-V = 0,002 II-III = 0,000 II-IV = 0,197 II-V = 0,000 III-IV = 0,000 III-V = 0,796 IV-V = 0,000	I-II = 0,001 I-III = 0,181 I-IV = 0,000 I-V = 0,000 II-III = 0,000 II-IV = 0,000 II-V = 0,000 III-IV = 0,000 III-V = 0,000 IV-V = 0,000	I-II = 0,000 I-III = 0,000 I-IV = 0,000 I-V = 0,000 II-III = 0,000 II-IV = 0,417 II-V = 0,000 III-IV = 0,000 III-V = 0,000 IV-V = 0,000

Примечание: распространенность нездорового питания, низкой физической активности, табакокурения оценено по данным опроса респондентов в возрасте «старше 21 года»; распространенность алкоголизма и наркомании – по данным диспансерного учета; уровень статистической значимости различий  $p < 0,005$  (критерий Стьюдента)

По распространенности изученных факторов наиболее сходны II–IV кластеры (не имеют различий по всем факторам за исключением алкоголизма); I и V (не имеют различий по частоте нарушений питания и физической активности).

Выявлена ассоциированность КС населения МО ИО с бытовыми интоксикациями: распространенностью алкоголизма ( $r_{sp} = 0,52, p = 0,005$ ), наркомании ( $r_{sp} = 0,42, p = 0,01$ ), табакокурения ( $r_{sp} = 0,48, p = 0,005$ ), и факторами образа жизни: распространенностью низкой физической активности взрослого населения ( $r_{sp} = 0,48, p = 0,005$ ), нарушений принципов здорового питания ( $r_{sp} = 0,39, p = 0,025$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Информация о пространственном распределении общей смертности населения в пределах крупных регионов имеет большое значение для общественного здравоохранения, так как позволяет планировать стратегии улучшения здоровья населения и качества жизни [14]. Гипотезы о факторах, обусловивших дифференциацию роста смертности в регионах, были сформулированы на основе анализа публикаций, посвященных различиям роста смертности в странах и регионах отдельных стран. В большинстве исследований указывается на существенную роль возрастной структуры населения [6, 8, 11]. Особенно заметно это было в период пандемии коронавирусной инфекции, в старших возрастах в 2020 г. рост смертности был наиболее заметен [18–20].

В этом исследовании на основе данных официальной статистики, а также репрезентативных в региональном разрезе результатов выборочных социально-демографических обследований Росстата проведен поиск факторов, ассоциированных с уровнем смертности на отдельных территориях ИО. Статистический анализ показал, что значительная часть вариации общего коэффициента смертности в регионах объясняется характеристиками демографической структуры региона (долей пожилых людей в регионе), распространенностью алкоголизма. Ранжирование значимости факторов для формирования уровня смертности от всех причин по коэффициенту корреляции можно представить следующим рядом: алкоголизм > табакокурение = низкая физическая активность взрослого населения > наркомания.

В нашем исследовании смертность, связанная с курением табака, была менее значима, чем это отмечено в других работах. Вероятно, это связано с использованием КС без деления по полу. Так J.J. Yang с соавт. [21] показали, что среди азиатских мужчин увеличивается относительный риск смерти в связи с активным курением, коэффициенты

риска для смертности от всех причин составили 1,26 (CI (1,17–1,37) для когорты рождения до 1920 года, 1,47 (CI (1,35–1,61) для когорты рождения 1920-х годов и 1,70 (CI (1,57–1,84) для когорты, родившейся в 1930 году или позже. В изученных нами группах частота курения ниже, чем в когортах, представленных в [21], и подобной зависимости выявлено не было.

Полученная в результате кластерного анализа классификация муниципальных образований была положена в основу стратификационной пирамиды зон риска, от максимального уровня Кс к минимальному (кластеры № 4, 3, 1, 2, 5). На ее основе были выделены так называемые «пограничные территории» (кластеры № 1 и 3), в которых необходимо провести углубленное изучение факторов, влияющих на потери здоровья населения. На основе проведенных исследований можно сделать вывод, что формирование кластеров территорий по уровню смертности от всех заболеваний полезно не только с точки зрения выявления территорий риска, но и условий, способствующих увеличению данного показателя. Комплексный аналитический подход служит выявлению факторов, образующих группу характеристик, находящихся во взаимной зависимости [14].

В то же время проведенный анализ показал необходимость продолжения исследований с целью оценки влияния на региональную дифференциацию смертности доступности медицинских услуг и масштабов инфраструктуры здравоохранения, техногенной нагрузки. В данном аспекте сохраняется необходимость совершенствования формирования информационных баз, в том числе в системе социально-гигиенического мониторинга, расширения использования различных статистических методов для выявления ключевых факторов, влияющих на уровень общей смертности на региональном уровне.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коэффициент общей смертности населения на территории ИО составлял в период 2011–2021 гг. 13,5 (13,25:13,74) случаев на 1 тыс. человек и характеризовался значительной вариабельностью, что позволило выделить пять кластеров, различающихся по данному показателю.

Коэффициент смертности ассоциирован с распространенностью привычных бытовых интоксикаций и низкой физической активностью взрослого населения (коэффициенты ранговой корреляции  $r = 0,48–0,52, p < 0,005$ ). На территориях с высокой распространенностью алкоголизма и наркомании коэффициент смертности выше в 1,6 раза, чем в муниципальных образованиях с минимальной частотой интоксикаций.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

**Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

**Ethics approval** is not required.

**Informed consent** is not required.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES**

1. Лещенко Я.А., Лисовцов А.А. Смертность как индикатор санитарно-эпидемиологического статуса населения региона. Гигиена и санитария. 2021; 100(12):1495-1501. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1495-1501> Leshchenko YaA, Lisovtsov AA. Exogenous and endogenous mortality parameters as indicators of the sanitary and epidemiological status of the population of the region. *Hygiene and sanitation*. 2021;100(12):1495-1501. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1495-1501>. (In Russ.).
2. Лещенко Я.А., Лисовцов А.А. Тренды смертности населения иркутской области в процессе социально-экологических трансформаций (1989-2017 гг.). Гигиена и санитария. 2019; 8(10):1141-1147. Leshchenko YaA, Lisovtsov AA. Mortality trends in the population of the Irkutsk region in the process of social and environmental transformations (1989-2017). *Hygiene and sanitation*. 2019;98(10):1141-1147. (In Russ.).
3. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4570. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4570>.
4. Baptista EA, Queiroz BL. Spatial analysis of cardiovascular mortality and associated factors around the world. *BMC Public Health*. 2022;22:1556. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13955-7>.
5. Pritchard C, Porters S, Rosenorn-Lanng E, Williams R. Mortality in the USA, the UK and other western countries, 1989-2015: What Is Wrong With the US? *Int J Health Serv*. 2021;51(1):59-66. <https://doi.org/10.1177/0020731420965130>.
6. Блинова Т.В., Былина С.Г., Русановский В.А. Моделирование факторов, влияющих на снижение смертности сельского населения России. Вестник Саратовского государственного социально-экономического университета. 2020;2(81):21-25. Blinova TV, Bylina SG, Rusanovskiy VA. Modelling of factors that reduce death rate of rural population in Russia. *Bulletin of Saratov State Socio-economic university = Vestnik Saratovskogo gosudarstvennogo social'no-jekonomicheskogo universiteta*. 2020;2(81):21-25. (In Russ.).
7. Леденева М.В., Шамрай-Курбатова Л.В., Столярова А.Н., Чумакова Е.А. Кластерный анализ регионов России по демографическим показателям. Креативная экономика. 2022;16(4):1621-1636. <https://doi.org/10.18334/ce.16.4.114526> Ledenyova MV, Shamray-Kurbatova LV, Stolyarova AN, Chumakova EA. Cluster analysis of Russian regions by demographic indicators. *Creative economy = Kreativnaya ekonomika*, 2022;16(4):1621-1636. (In Russ.). <https://doi.org/10.18334/ce.16.4.114526>.
8. Борщук Е.Л., Бегун Д.Н., Бегун Т.В. Характеристика показателя смертности в Оренбургской области в 2011-2017 гг. Наука и инновации в медицине. 2020;5(2):99-104. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-2-99-104>. Borschuk E.L., Begun D.N., Begun T.V. Characteristics of mortality in the Orenburg region population in 2011-2017. *Science and Innovations in Medicine = Nauka i innovacii v medicine*. 2020;5(2):99-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2020-5-2-99-104>.
9. Chen R, Yin P, Wang L et al. Association between ambient temperature and mortality risk and burden: time series study in 272 main Chinese cities. *BMJ*. 2018;363:k4306. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4306>.
10. Lu Q, Zhang Y, Geng T et al. Association of lifestyle factors and antihypertensive medication use with risk of all-cause and cause-specific mortality among adults with hypertension in China. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2146118. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.46118>.
11. Alsaied T, Bokma JP, Engel ME et al. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: a systematic review. *Heart*. 2017;103(2):104-110. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310108>.
12. Akhmetzhanov AR. Estimation of delay-adjusted all-cause excess mortality in the USA: March-December 2020. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e156. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001527>.
13. Аскаргов Р.А., Карелин А.О., Лакман И.А. с соавт. Сегментация территорий Республики Башкортостан по уровню смертности от злокачественных новообразований. Здравоохранение Российской Федерации. 2019;63(1):4-13. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-4-13>. Askarov RA, Karelin AO, Lakman IA et al. Segmentation of territories of the republic of bashkortostan on the level of mortality from malignant neoplasms. *Health care of the Russian Federation = Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 2019;63(1):4-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-4-13>.
14. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Май И.В., Андреева Е.Е. Кластерная систематизация параметров санитарно-эпидемиологического благополучия населения регионов российской федерации и городов федерального значения. Анализ риска здоровью. 2016;1(13):4-14. Onishchenko GG, Zaitseva NV, May IV, Andreeva EE. Cluster systematization of the parameters of sanitary and epidemiological welfare of the population in the regions of the russian federation and the federal cities. *Health Risk Analysis = Analiz riska zdorov'ju*. 2016;1(13):4-14. (In Russ.).
15. Carlson P. Commentary: Russia's mortality crisis, alcohol and social transformation. *Int J Epidemiol*.

2009;38(1):156–157.

16. Коссова Т, Коссова Е., Шелунцова М. Влияние потребления алкоголя на смертность и ожидаемую продолжительность жизни в регионах России. Экономическая политика. 2017;1:58–83. <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2017-1-03>.

Kossova T, Kossova E, Sheluntsova M. The effect of alcohol consumption on mortality and life expectancy in the regions of Russia. *Economic policy = Ekonomicheskaya politika*. 2017;12(1):58–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2017-1-03>.

17. Leon DA, Shkolnikov VM, McKee M et al. Alcohol increases circulatory disease mortality in Russia: Acute and chronic effects or misattribution of cause? *Int J Epidemiol*. 2010;39(5):1279–1290. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq102>.

18. Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ*. 2021;373:n1137. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1137>.

19. Karlinsky A, Kobak D. The world mortality dataset: tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic. *medRxiv*. preprint <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250604>.

20. Pradhan A, Olsson P-E. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):53. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00330-7>.

21. Yang JJ, Yu D, Wen W et al. Tobacco smoking and mortality in Asia: a pooled meta-analysis. *JAMA*. 2019;2(3):e191474. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1474>.

#### Сведение об авторах

##### **Е.В. Бобкова**

– заместитель директора по медицинской статистике, [evb@miac-io.ru](mailto:evb@miac-io.ru);  
<http://orcid.org/0000-0001-8914-7903>

##### **Н.В. Ефимова**

– доктор медицинских наук, профессор, [medecolab@inbox.ru](mailto:medecolab@inbox.ru);  
<http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>

Статья поступила в редакцию 02.03.2023;  
одобрена после рецензирования 21.03.2023;  
принята к публикации 03.07.2023.

#### Information about the authors

##### **E.V. Bobkova**

– Deputy director for health statistics,  
[evb@miac-io.ru](mailto:evb@miac-io.ru);  
<http://orcid.org/0000-0001-8914-7903>

##### **N.V. Efimova**

– Doctor of Science (Medicine), Professor,  
[medecolab@inbox.ru](mailto:medecolab@inbox.ru);  
<http://orcid.org/0000-0001-7218-2147>

The article was submitted 02.03.2023; approved  
after reviewing 21.03.2023; accepted for publication  
03.07.2023.

## Особенности паравульнарной микроциркуляции в коже и мышцах при взрывной ране при вариантах раннего локального инъекционного применения репаративно активного препарата

И.А. Шперлинг<sup>1</sup>, А.С. Коуров<sup>2✉</sup>, А.В. Шулепов<sup>3</sup>, Н.В. Шперлинг<sup>4</sup>, Е.В. Зиновьев<sup>5</sup>,  
М.В. Баженов<sup>6</sup>, С.О. Ростовцев<sup>7</sup>, О.Ю. Кузьмина<sup>8</sup>

<sup>1-4, 6-8</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,  
Санкт-Петербург, Россия  
✉ [anton.kourov@gmail.com](mailto:anton.kourov@gmail.com)

### Аннотация

**Введение.** Перспективным методом коррекции микроциркуляторных нарушений в области повреждения мягких тканей является применение средств с антигипоксантами действием, к которым относится депротенинизированный гемодериват крови телят. **Цель работы** – выявить особенности влияния подкожного и внутримышечного локального введения депротенинизированного гемодеривата крови телят на изменения микроциркуляции в коже и мышцах в области экспериментальной взрывной раны. **Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 90 крысах-самцах линии Вистар массой (320±20) г с соблюдением международных правил работы с лабораторными животными. Моделирование взрывной раны мягких тканей бедра с кровопотерей легкой степени осуществляли по оригинальной авторской методике (патент RU № 2741238 от 22.01.2021). После выполнения первичной хирургической обработки паравульнарно однократно в шесть точек инсулиновым шприцем вводили депротенинизированный гемодериват крови телят внутримышечно, внутримышечно и подкожно (препарат «Актовегин»). Микроциркуляцию в коже и мышцах зоны повреждения оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью прибора «ЛАКК-М» (Россия). Для определения нормальных значений микроциркуляции использовали данные, полученные от здоровых животных. **Результаты.** Локальное внутримышечное введение препарата в паравульнарную область привело к увеличению постоянной составляющей перфузии ( $M$ ) на 24,1–35,9 % ( $p < 0,05$ ) и на 18,0–56,4% ( $p < 0,05$ ) в коже и мышцах во все сроки наблюдения, увеличению переменной составляющей перфузии ( $\sigma$ ) в коже на 31,4–38,0 % ( $p < 0,05$ ) в течение 28 суток и мышцах на 8,8–58,7 % ( $p < 0,05$ ) только в первые 14 суток, росту коэффициента  $K_v$  в коже на 12,4 % ( $p = 0,01$ ) в ранние сроки после травмы (7 суток) и снижению в мышцах на 18,3–20,8 % ( $p < 0,05$ ) на 14–28 сутки. Локальное комбинированное введение (внутримышечно и подкожно) препарата вокруг раны способствовало повышению постоянной составляющей перфузии ( $M$ ) в коже на 23,8 % ( $p = 0,005$ ) и 6,9 % ( $p = 0,01$ ) на 7-е и 28-е сутки наблюдения, увеличению показателя  $\sigma$  в коже на 14,2–45,1 % ( $p < 0,007$ ) на 7–14 сутки и снижению его в мышцах на 15,7 % ( $p = 0,009$ ) к исходу 7-х суток по сравнению с животными, которым введение препарата осуществляли только внутримышечно. Кроме того, коэффициент вариации ( $K_v$ ) при комбинированном способе введения был повышен в коже на 8,8–23,8 % ( $p < 0,009$ ) в первые 14 суток и снижен в мышцах на 15,7 % ( $p = 0,008$ ) в ранние сроки после травмы (7 суток) относительно его значений у животных с внутримышечным введением. **Обсуждение.** Результаты исследования позволяют отметить стимулирующий эффект депротенинизированного гемодеривата крови телят на неоваскулогенез в поврежденных тканях, о чем можно судить по повышению постоянной составляющей перфузии ( $M$ ). Кроме того, можно сделать вывод о прямом эндотелий-протективном действии препарата, заключающемся в модуляции микрокровотока, что подтверждает достоверное повышение переменной составляющей перфузии ( $\sigma$ ) на протяжении всего эксперимента. **Заключение.** Локальное паравульнарное введение депротенинизированного гемодеривата крови телят при экспериментальной взрывной ране способствует повышению микроциркуляции в мягких тканях области повреждения. Комбинированное (внутримышечное и подкожное) локальное паравульнарное введение препарата позволяет более эффективно стимулировать микрокровоток в коже и мышцах области повреждения.

**Ключевые слова:** взрывная рана, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

**Для цитирования:** Шперлинг И.А., Коуров А.С., Шулепов А.В. с соавт. Особенности паравульнарной микроциркуляции в коже и мышцах при взрывной ране при вариантах раннего локального инъекционного применения репаративно активного препарата. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):44–60. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-44-60>

## Peculiarities of paravulvar microcirculation in skin and muscle in blast wound in variants of early local injection of reparative active agent

I.A. Sperling<sup>1</sup>, A.S. Kourov<sup>2</sup>✉, A.V. Shulepov<sup>3</sup>, N.V. Sperling<sup>4</sup>, E.V. Zinoviev<sup>5</sup>, M.V. Bazhenov<sup>6</sup>, S.O. Rostovtsev<sup>7</sup>, O.Yu. Kuzmina<sup>8</sup>

<sup>1-4,6-8</sup> State Scientific Research Testing Institute of the Military Medicine, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Janelidze, St. Petersburg, Russia  
✉ anton.kourov@gmail.com

### Abstract

**Introduction** A promising method of correcting microcirculatory disorders in the area of soft tissue injury is the use of agents with antihypoxant action, which include deproteinized calf-blood hemoderivate. **The aim of the work** was to reveal the peculiarities of subcutaneous and intramuscular local injection of deproteinized calf-blood hemoderivate on the changes of microcirculation in the skin and muscles in the experimental blast wound area. **Materials and methods** The experiments were performed on 90 male Wistar rats weighing (320±20) g in compliance with international rules of work with laboratory animals. Modeling of an explosive wound of the soft tissues of the femur with mild degree of blood loss was carried out according to the original author's method (Patent RU No. 2741238 dated 22.01.2021). After primary surgical treatment was performed paravulvarly, deproteinized calf-blood hemoderivate was injected intramuscularly, intramuscularly and subcutaneously (Actovegin drug) once in six points with an insulin syringe. Microcirculation in the skin and muscles of the injured area was assessed by laser Doppler flowmetry using the device LAKK-M (Russia). To determine the normal values of microcirculation, data obtained from healthy animals were used. **Results** Local intramuscular injection into the paravulvar area resulted in an increase of the constant perfusion component ( $M$ ) by 24.1–35.9 % ( $p < 0.05$ ) and by 18.0–56.4 % ( $p < 0.05$ ) in the skin and muscles during all periods of observation, an increase of the variable perfusion component ( $\sigma$ ) in the skin by 31.4–38.0 % ( $p < 0.05$ ) during 28 days and in muscles by 8.8–58.7 % ( $p < 0.05$ ) during the first 14 days only, increase of  $Kv$  ratio in skin by 12.4 % ( $p = 0.01$ ) early after injury (7 days) and decrease in muscles by 18.3–20.8 % ( $p < 0.05$ ) at 14–28 days. Local combined administration (intramuscularly and subcutaneously) of the drug around the wound promoted the increase of the constant perfusion component ( $M$ ) in the skin by 23.8 % ( $p = 0.005$ ) and 6.9 % ( $p = 0.01$ ) at the 7th and 28th days of observation, increase of  $\sigma$  index in skin by 14.2–45.1 % ( $p < 0.007$ ) on the 7–14 days and its decrease in muscles by 15.7 % ( $p = 0.009$ ) by the end of the 7th day of observation in comparison with animals after only intramuscular injection only. Also, the coefficient of variation ( $Kv$ ) with the combined route of injection was increased in the skin by 8.8–23.8 % ( $p < 0.009$ ) in the first 14 days and decreased in the muscles by 15.7 % ( $p = 0.008$ ) in the early period after injury (7 days) relative to its values in animals with intramuscular injection. **Discussion** The results of the study allow noting the stimulating effect of deproteinized calf-blood hemoderivate on neovasculogenesis in the damaged tissues, which can be judged by the increase in the constant perfusion component ( $M$ ). In addition, we can conclude that the direct endothelium-protective effect of the drug consists in the modulation of microcirculatory flow, which confirms the significant increase in the variable perfusion component ( $\sigma$ ) throughout the experiment. **Conclusion** Local paravulvar administration of deproteinized calf-blood hemoderivate in experimental blast wound promotes microcirculation increase in the soft tissues of the injury area. Combined (intramuscular and subcutaneous) local paravulvar injection of the drug allows more effective stimulation of microcirculation in the skin and muscles of the injury area.

**Keywords:** blast wound, explosive injury, mine-blast wound, microcirculation, metabolism, regeneration, laser Doppler flowmetry

### For citation:

Sperling IA, Kourov AS, Shulepov AV et al. Peculiarities of paravulvar microcirculation in skin and muscle in blast wound in variants of early local injection of reparative active agent. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):44–60. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-44-60>

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лечение пострадавших с повреждениями, наносимыми боеприпасами взрывного действия, являются актуальной проблемой.

Это связано с продолжающимися локальными боевыми действиями на территории разных стран и частыми террористическими актами [1, 2].

При взрывных травмах возникают обширные

раны со значительным дефектом кожных покровов и подлежащих тканей [3, 4]. В первые часы после травмы развивается рефлекторный спазм сосудов, сменяющийся их стойким расширением вначале за счет паралича вазоконстрикторов и возбуждения вазодилататоров, а затем в результате действия активных продуктов обмена, тканевого распада и физико-химических изменений среды. Основной причиной продолжающегося некроза в ране служат расстройства кровообращения, аноксия, ацидоз, повышение осмотического давления и инфекция [5]. Кроме того, в отдаленном посттравматическом периоде формирующиеся раневые дефекты, в основном, обусловлены нарушением микроциркуляции и местной трофики тканей [1, 6].

Основная тактика лечения травматических дефектов мягких тканей в ранние сроки после взрывной травмы заключается в их открытом ведении с применением наружных лекарственных средств [7]. Саногенетически обоснованным лечением является применение препаратов антигипоксанта действия. С этой целью используют депротенинизированный гемодериват крови телят (ДПГ), который улучшает микроциркуляцию и активизирует метаболизм в тканях за счет антигипоксического и антиоксидантного действий [8, 9]. Высокая эффективность ДПГ доказана при сосудистых и органических нарушениях головного мозга, заболеваниях периферических сосудов, диабетической ангио- и полинейропатии, трофических и обширных ранах [10, 11], что демонстрирует системные эффекты ДПГ. Вместе с тем местные эффекты ДПГ при внутримышечном введении также характеризуются снижением выраженности метаболических нарушений, в частности, при компрессионной и взрывной травме, положительно влияют на состояние микроциркуляции в области повреждения [12, 13]. В рамках расширения возможности локальных фармакологических эффектов воздействия на биохимические, клеточные и тканевые структуры, представляется актуальным обоснование оптимальных путей введения препарата, определяющих биодоступность биологически активных веществ и их целевую доставку к месту патологического процесса.

**Цель исследования** – выявить особенности паравульнарной микроциркуляции в коже и мышцах при взрывной ране при вариантах раннего локального инъекционного применения депротенинизированного гемодеривата крови телят.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование выполнено на 90 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, массой  $(320 \pm 20)$  г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область, Россия). Возраст крыс составлял 4–4,5 месяцев. До начала эксперимента все животные проходили карантин в течение 14 суток при постоянной температуре  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  со свободным доступом к пище, воде и ежедневным осмотром. Исследования

на животных были выполнены в лаборатории Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС, Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». В исследовании целенаправленно использованы крысы-самцы по причине возможной гормональной девиации у крыс-самок в период наблюдения, что может вызвать изменения микроциркуляции и повлиять на результат всего эксперимента в целом.

До начала эксперимента все животные были разделены на пять групп: две основные группы, две – сравнения и интактную. Под общим обезболиванием эфиром для наркоза (ОАО ПХФК «Медхимпром», Россия) из расчета 3–5 мл/кг массы животного через маску в смеси с атмосферным воздухом производили моделирование взрывной раны с помощью терочных петард типа Корсар–2 с последующим ее отягощением за счет произведения острой кровопотери в объеме 15 % от объема циркулирующей крови (ОЦК) путем забора крови, излившейся из раны сразу после нанесения травмы, а недостающую часть – из сосудов хвоста животного после отсечения его части [14]. Значение ОЦК вычисляли из расчета 7 % от массы животного [15]. Средний ОЦК экспериментальных животных составил  $(20,8 \pm 1,3)$  мл, объем кровопотери –  $(3,1 \pm 0,2)$  мл. Данная острая кровопотеря относилась к легкой степени, которая компенсируется самостоятельно и не требует инфузионной терапии [16]. Спустя 15–20 минут после нанесения травмы, под золетил-ксилазиновым наркозом (внутримышечно по 3 мг каждого препарата на кг веса животного) производили первичную хирургическую обработку (ПХО) раны, по окончании которой животным основных групп паравульнарно инъекционным способом в виде «обкалывания» вводили: в первой (ОГ–I) и второй (ОГ–II) группах в 4–5 точек на глубину 0,5–0,7 см внутримышечно 0,3 мл водного раствора депротенинизированного гемодеривата крови телят (препарат «Актовегин»<sup>TM</sup> производства «Такеда Фармасьютикалс», Россия). Животным в группе ОГ–II дополнительно подкожно через кожу под углом  $45^\circ$  вводили тот же препарат в объеме по 0,3 мл. Животным в первой (ГС–I) и второй (ГС–II) группах сравнения паравульнарно вводили 0,9 % раствор NaCl аналогичным способом внутримышечно в объеме 0,3 мл и в группе ГС–II – дополнительно подкожно через неповрежденную кожу 0,3 мл (рис. 1).

Кроме того, все животные с взрывной раной в течение семи суток получали стандартное лечение: ежедневно проводили смену повязки, на рану наносили мазь «Левомеколь», в неповрежденную конечность внутримышечно вводили раствор гентамицина сульфата в дозе 5 мг/кг/сут. Гибели животных в исследуемых группах не наблюдали. Интактная группа ( $n = 10$ ) была представлена здоровыми животными.

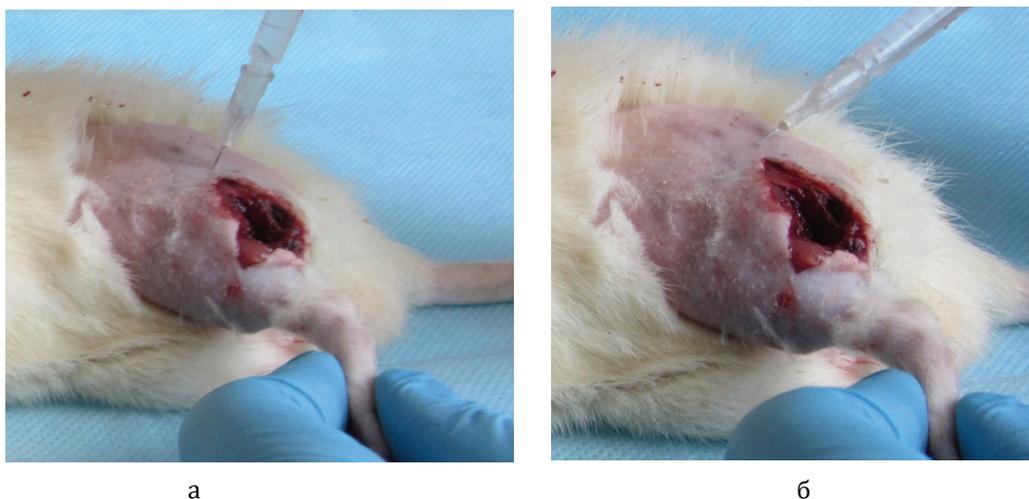


Рис. 1. Способы локального паравульнарного введения исследуемых растворов после моделирования взрывной раны: а – внутримышечно; б – подкожно

Состояние микроциркуляции в коже и скелетных мышцах паравульнарной области оценивали с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-М» (ООО НПП «Лазма», Россия) через 7, 14 и 28 суток после нанесения взрывной травмы. Животных предварительно наркотизировали золетил-ксилазиновой смесью внутримышечно по 10 мг/кг массы животного каждого препарата. Сначала измерительный зонд устанавливали на кожу, отступив на 1–2 мм от края раны, регистрировали показатели микроциркуляции. Затем удаляли кожный лоскут шириной 5–6 мм вокруг взрывной раны бедра до слоя мышц, обрабатывали раневую поверхность стерильной салфеткой, смоченной

0,9 % раствором NaCl, измерительный датчик устанавливали на мышцу у края раны, производили регистрацию измеряемых показателей, при этом датчик пульсоксиметра фиксировали на хвосте (рис. 2).

Параметры микроциркуляции измеряли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Оценивали интенсивность микрокровотока по показателю постоянной ( $M$ ) и переменной ( $\sigma$ ) составляющих перфузии, измеряемых в перфузионных единицах (пф. ед.), значению коэффициента вариации показателя микроциркуляции ( $K_v$ ), расчет которого производился программно по формуле:

$$K_v (\%) = \sigma / M \times 100 [17].$$

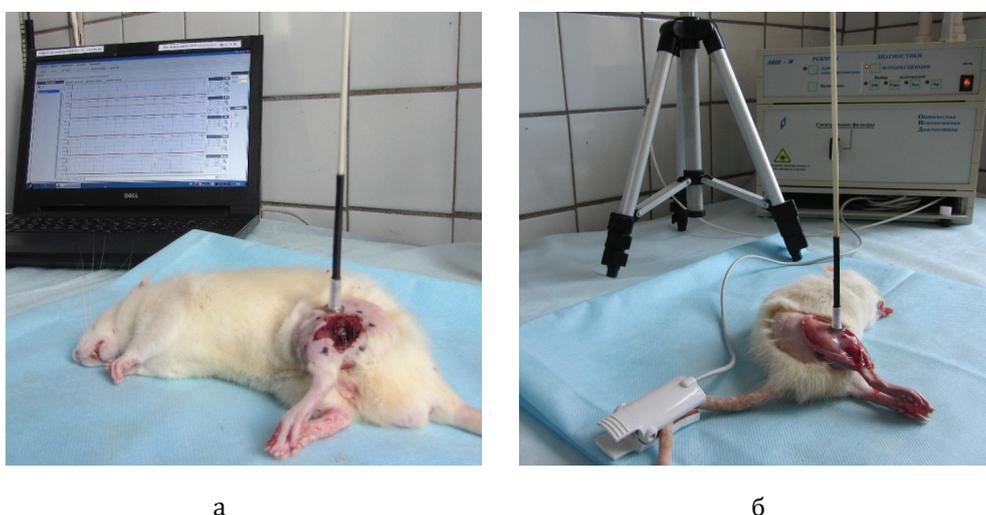


Рис. 2. Измерение показателей микроциркуляции мягких тканей области повреждения с использованием лазерного анализатора кровотока «ЛАКК – М». Измерительный зонд прибора установлен паравульнарно: а – на коже; б – на скелетной мышце

Постоянная составляющая  $M$  отражает базальный микрокровоток в исследуемой ткани за определенный промежуток времени. Снижение  $M$  связано с уменьшением скорости движения эритроцитов в сосудистом русле при неизменном их количестве и указывает на замедление кровотока в исследуемой области. Переменная составляющая

$\sigma$  определяется факторами, влияющими на постоянство потока крови в микроциркуляторном русле, а именно эндотелиальным, миогенным, нейрогенным факторами (активные), которые регулируют тонус и просвет сосудов, а также дыхательный и сердечный факторы (пассивные), вызывающие колебания кровотока вне системы микроцирку-

ляции. Повышение показателя  $\sigma$  на фоне практически неизменного показателя  $M$  свидетельствует об усилении микрокровотока в тканях за счет его модуляции. Коэффициент вариации показателя микроциркуляции  $K_v$  отражает интегральное состояние кровотока, преимущественно за счет его регуляции со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы. Повышение  $K_v$  указывает на усиление микроциркуляции в тканях [18].

Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 с последующим анализом в среде программы Statistica 10.0 (StatSoftInc., США). Учитывая, что по результатам проверки данных исследования по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова была выявлена гипотеза о ненормальности распределения, для сравнения данных использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни (различия между величинами считали достоверными при  $p \leq 0,05$ ). Выборки числовых значений представляли в виде медианы (Me), верхней/нижней квартилей (LQ/UQ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Взрывная рана мягких тканей сопровождалась нарушением микроциркуляции в области повреж-

дения. На 7-е сутки у крыс (ГК) отмечалось снижение значений показателя  $M$  в коже на 41,6 % ( $p = 0,0002$ ) и мышцах на 57,8 % ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с интактными животными. На 14-е сутки наблюдения отмечалась тенденция к восстановлению значений постоянной составляющей перфузии  $M$  в коже и мышцах области взрывной раны, при этом оставаясь сниженными на 35,2 % ( $p = 0,0002$ ) и на 49,0 % ( $p = 0,0002$ ). К концу эксперимента (28 суток) значения вышеуказанного показателя в коже и мышцах области повреждения также оставались сниженными на 36,8 % ( $p = 0,0002$ ) и 51,1 % ( $p = 0,0002$ ) относительно интактных животных (рис. 3а, 4а). Переменная составляющая перфузии  $\sigma$  на 7-е сутки исследования была снижена на 74,2 % ( $p = 0,0002$ ) и 73,8 % ( $p = 0,0002$ ) в коже и мышцах паравульнарной области соответственно. На 14-е сутки значения данного показателя также оставались сниженными в коже на 62,9 % ( $p = 0,0002$ ) и мышцах на 59,1 % ( $p = 0,0002$ ), но с динамикой к восстановлению. Спустя 28 суток наблюдения значения показателя  $\sigma$  в поврежденных коже и мышцах оставались заметно сниженными относительно интактных животных на 52,7 % ( $p = 0,0002$ ) и 60,0 % ( $p = 0,0002$ ) (рис. 3б, 4б).

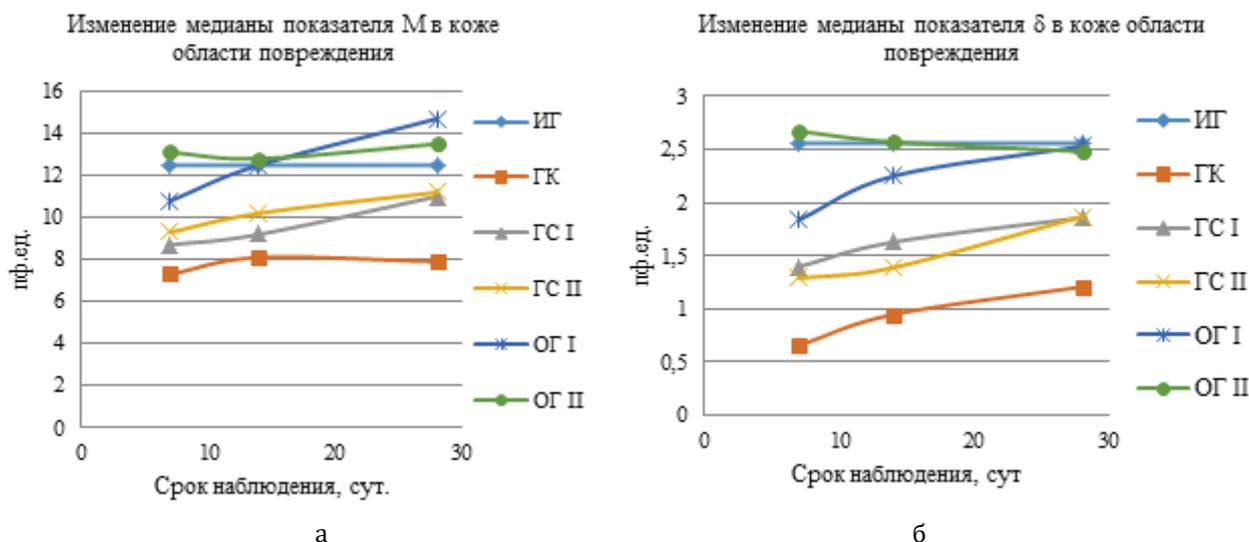


Рис. 3. Динамика медианы постоянной ( $M$ , пф. ед.): а – медианы переменной ( $\sigma$ , пф. ед.), б – составляющих перфузии в коже паравульнарной области бедра крыс после однократного локального внутримышечного или подкожно-внутримышечного введения депротенинизированного гемодеривата крови телят через 3 часа после взрывной травмы

На 7-е сутки после введения животных в эксперимент  $K_v$  в коже области взрывной раны оставался сниженным на 95,6 % ( $p = 0,0002$ ), а в мышце – на 37,6 % ( $p = 0,0002$ ). На 14-е сутки исследования  $K_v$  в коже паравульнарной области был несколько выше, но оставался сниженным на 42,9 % ( $p = 0,0002$ ), чем у здоровых животных. В поврежденных мышцах на данном сроке наблюдения также наблюдалась тенденция к восстановлению  $K_v$ , но при этом его значения оставались сниженными на 19,8 % ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с интактной группой. На 28-е сутки исследования значения

вышеуказанного показателя оставались сниженными на 25,4 % ( $p = 0,0002$ ) и 18,8 % ( $p = 0,0002$ ) в коже и мышцах соответственно. За весь период наблюдения значения постоянной составляющей перфузии  $M$  в коже области взрывной раны восстанавливались на 4,8 %, а в мышцах – на 6,7 % (рис. 5). Значения переменной составляющей перфузии  $\sigma$  повысились на 21,5 % и на 13,8 % в коже и мышцах соответственно (рис. 6). Более значительные изменения в процессе наблюдения отмечены в  $K_v$ . Так, его значения в поврежденной коже повышались на 70,2 %, в мышцах – на 18,8 %.

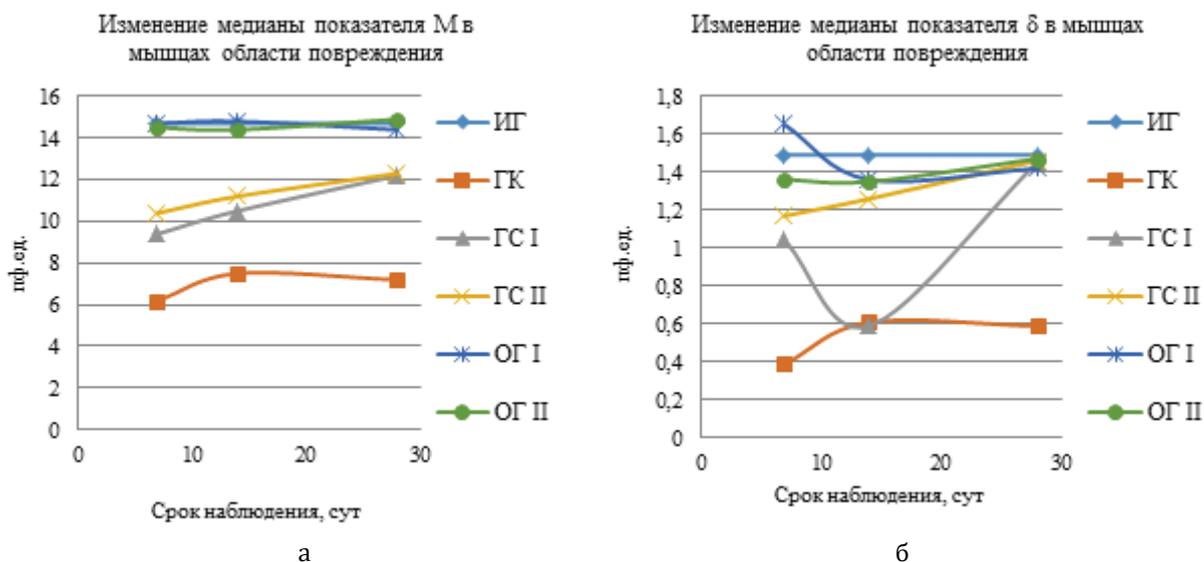


Рис. 4. Динамика медианы постоянной (М, пф. ед.): а – медианы переменной (σ, пф. ед.), б – составляющих перфузии в мышцах паравульнарной области бедра крыс. Норма – интактная группа, ГК – группа без локального введения препаратов, ГС I – группа с локальным паравульнарным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, ГС II – группа с локальным паравульнарным внутримышечным и подкожным введением 0,9 % раствора NaCl, ОГ I – группа с локальным паравульнарным внутримышечным введением раствора ДППГ, ОГ II – группа с локальным паравульнарным внутримышечным и подкожным введением раствора ДППГ

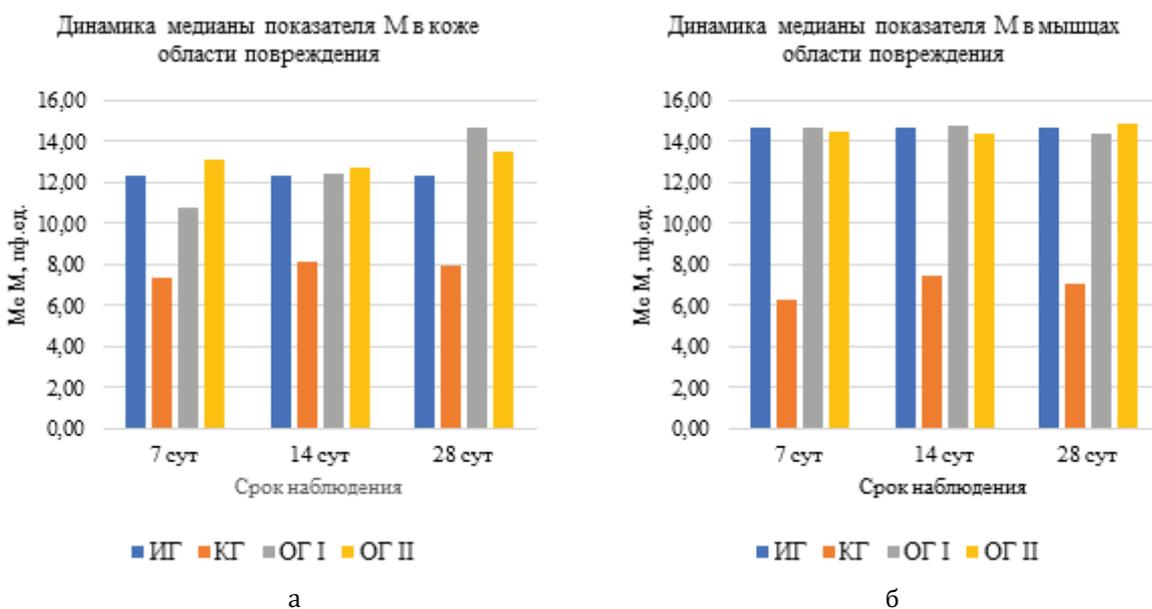


Рис. 5. Динамика медианы постоянной (М, пф. ед.) составляющей перфузии в коже: а – мышцах, б – паравульнарной области бедра крыс после однократного локального внутримышечного и подкожно-внутримышечного введения депротеинизированного гемодеривата крови телят через 3 часа после взрывной травмы. Норма – интактная группа, ГК – группа без локального введения препаратов, ОГ I – группа с локальным паравульнарным внутримышечным введением раствора ДППГ, ОГ II – группа с локальным паравульнарным внутримышечным и подкожным введением раствора ДППГ

Таким образом, у крыс с взрывной раной в тканях области повреждения выявлены нарушения микроциркуляции в коже и мышцах, более выраженные в мышцах. Динамика восстановления микроциркуляции в течение 28 суток наблюдения была более значима в коже, что косвенно свидетельствует о сравнительно более высоком регенеративном потенциале.

Введение 0,9 % раствора NaCl локально паравульнарно внутримышечно (ГС I) приводило к

улучшению микроциркуляции в области повреждения в коже и мышцах по сравнению с животными без локального лечения во все сроки наблюдения. Так, показатель *M* на 7-е сутки наблюдения в коже области взрывной раны в группе животных с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl был выше на 19,2 % ( $p = 0,0003$ ), а в мышцах – на 51,6 % ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с группой животных без локального лечения. На 14-е сутки эксперимента постоянная составля-

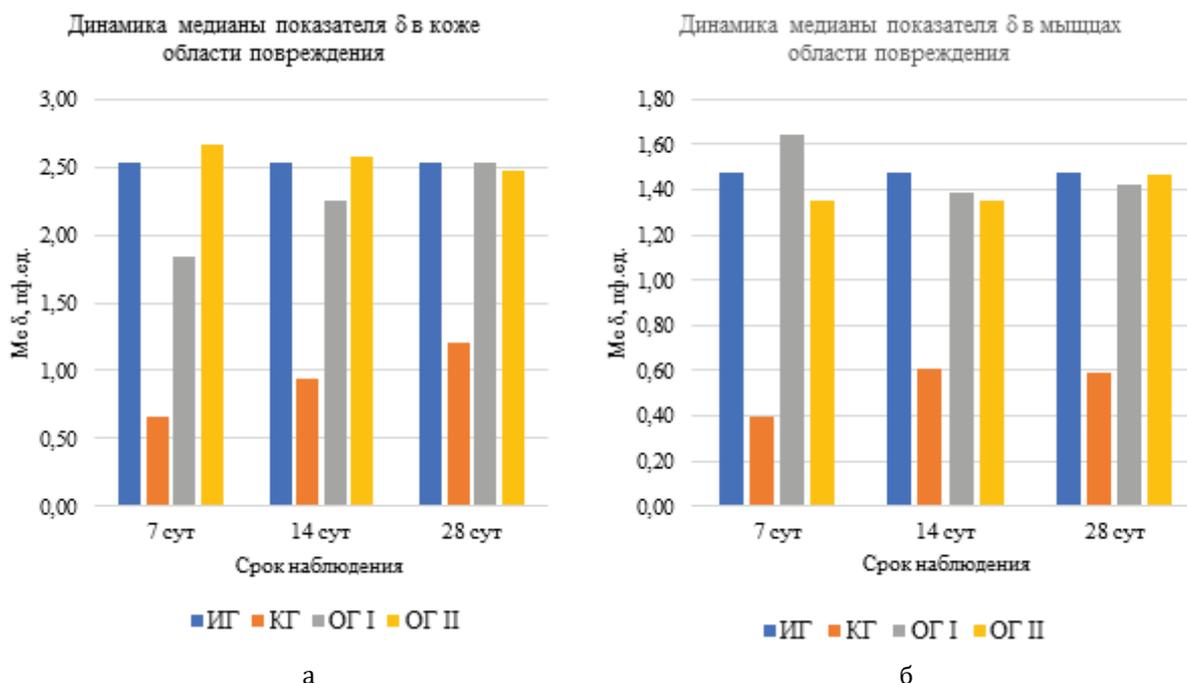


Рис. 6. Динамика переменной ( $\sigma$ , пф. ед.) составляющей перфузии в коже: а – и мышцах, б – паравульнарной области бедра крыс после однократного локального внутримышечного и подкожно-внутримышечного введения депротеинизированного гемодеривата крови телят через 3 часа после взрывной травмы. Норма – интактная группа, ГК – группа без локального введения препаратов, ОГ I – группа с локальным паравульнарным внутримышечным введением раствора ДПП, ОГ II – группа с локальным паравульнарным внутримышечным и подкожным введением раствора ДПП

щая перфузии ( $M$ ) в коже и мышцах паравульнарной области в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl была выше на 13,6 % ( $p = 0,001$ ) и на 40,0 % ( $p = 0,0002$ ), чем в группе без локального лечения. Спустя 28 суток наблюдения в поврежденной коже и мышцах значение показателя  $M$  в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl были выше на 39,2 % ( $p = 0,0002$ ) и 69,4 % ( $p = 0,0002$ ) его значений в группе без локального лечения (рис. 3, а, 4, а). Переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) в исследуемых тканях данных групп также претерпевала изменения. На 7-е сутки значения показателя  $\sigma$  в группе животных с локальным лечением 0,9 % раствором NaCl в коже были в 2 раза ( $p = 0,0002$ ), а в мышцах в 2,6 раза выше, чем у животных без локального введения. На 14-е сутки эксперимента локальное паравульнарное внутримышечное введение 0,9 % раствора NaCl способствовало повышению показателя  $\sigma$  в коже и мышцах области повреждения на 76,6 % ( $p = 0,0002$ ) и в 2 раза ( $p = 0,0002$ ) соответственно. После 28 суток наблюдения можно отметить более высокие значения переменной составляющей перфузии ( $\sigma$ ) в коже и мышцах области повреждения в группе с локальным паравульнарным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, чем у животных без локального лечения. Так, вышеуказанный показатель в сравниваемых группах был выше на 53,7 % ( $p = 0,0002$ ) в коже и в 2,5 раза выше в мышцах (рис. 3, б, 4, б). Кроме того, не менее показательными в

исследуемых тканях анализируемых групп были изменения  $K_v$ . На 7-е сутки наблюдения значения данного показателя в коже и мышцах области повреждения в группе с локальным паравульнарным введением 0,9 % раствора NaCl были выше на 70,0 % ( $p = 0,0002$ ) и на 76,6 % ( $p = 0,0002$ ), чем у животных без локального лечения. На 14-е сутки  $K_v$  также оставался более высоким в группе с локальным паравульнарным лечением 0,9 % раствором NaCl, чем группе без локального введения препарата. В поврежденной коже он был выше на 58,9 % ( $p = 0,0002$ ), в мышцах – на 48,2 % ( $p = 0,0002$ ). К 28-м суткам исследования  $K_v$  в коже и мышцах паравульнарной области в исследуемых группах также отличался более высокими значениями при использовании 0,9 % раствора NaCl для локального лечения, которые составляли 16,3 % и 46,3 % ( $p = 0,0002$ ).

Данные результаты позволяют отметить увеличение постоянной составляющей перфузии ( $M$ ) в коже на 20,0 %, а в мышцах – на 17,8 % на протяжении всего эксперимента, исходя из чего можно сделать косвенный вывод о том, что процессы репаративной регенерации в коже протекают интенсивней, чем в мышцах, даже при непосредственном локальном паравульнарном внутримышечном введении 0,9 % NaCl. Кроме того, отмечалось увеличение кровообращения в микроциркуляторном русле уже на 7-е сутки наблюдения и последующим его усилением к 28-м суткам, что, по-видимому, обусловлено неоваскулогенозом (рис. 5, б, 6, б).

Напротив, переменная составляющая ( $\sigma$ ) демонстрировала максимальные значения на 7-е сутки и постепенно снижалась к концу эксперимента во всех исследуемых тканях области повреждения: в коже – на 58,4 %, а в мышцах – на 20,9 %, что связано с постепенным снижением активности механизмов модуляции кровотока, более выраженным в коже (рис. 5, 6). Аналогичная тенденция отмечалась и при анализе динамики  $K_v$ . Так, на протяжении эксперимента в коже он снижался на 53,7 %, а в мышце – на 29,9 %.

Локальное комбинированное (внутримышечное и подкожное) паравульнарное введение физиологического раствора NaCl способствовало увеличению значения показателя  $M$  на 7-е сутки исследования в коже области взрывной раны на 27,4 % ( $p = 0,0002$ ), в мышце – на 67,7 % ( $p = 0,0002$ ), по сравнению с животными группы без локального лечения. На 14-е сутки значения данного показателя в группе с комбинированным локальным паравульнарным введением 0,9 % раствора NaCl оставались выше, чем в группе без локального введения препаратов, но с тенденцией к снижению относительно значений 7-х суток. Так, в коже он был повышен на 25,9 % ( $p = 0,0002$ ), а в мышцах – на 49,3 % ( $p = 0,0002$ ). На 28-е сутки исследования значения показателя постоянной составляющей перфузии ( $M$ ) при локальном комбинированном паравульнарном введении в коже и мышцах области повреждения были выше на 41,8 % ( $p = 0,0002$ ) и на 70,8 % ( $p = 0,0002$ ), чем в группе животных без локального лечения (рис. 3, а, 4, а).

Переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) в течение всего эксперимента также подвергалась значительным изменениям при локальном паравульнарном комбинированном введении физиологического раствора NaCl. Так, на 7-е сутки наблюдения вышеуказанный показатель в группе локальным паравульнарным введением физиологического раствора NaCl в поврежденной коже был выше на 95,5 % ( $p = 0,0002$ ), а в мышцах – в три раза выше ( $p = 0,0002$ ), чем в группе животных без локального введения препаратов. На 14-е сутки эксперимента значения показателя  $\sigma$  в коже были выше на 46,3 % ( $p = 0,0002$ ), в мышцах – в два раза ( $p = 0,0002$ ) в группе с локальным комбинированным паравульнарным введением 0,9 % раствора NaCl по сравнению с животными группы без локального лечения. На 28-е сутки наблюдения показатель  $\sigma$  в группе с локальным паравульнарным комбинированным лечением 0,9 % раствором NaCl в коже был выше на 54,5 % ( $p = 0,0002$ ), а в мышцах – в 2,5 раза ( $p = 0,0002$ ), чем у животных без локального введения (рис. 3, б, 4, б).

На 7-е сутки наблюдения  $K_v$  в коже и мышцах области повреждения был на 51,1 % ( $p = 0,0002$ ) и на 82,5 % ( $p = 0,0002$ ) выше в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, чем в группе без локального

введения. На 14-е сутки  $K_v$  в поврежденной коже был на 11,1 % ( $p = 0,0002$ ) выше в группе локальным комбинированным паравульнарным введением исследуемого препарата, чем в группе без введения, а на 28 сутки не имел достоверной статистической разницы. В тоже время данный показатель в анализируемых группах в мышцах области раны на 14-е сутки был повышен на 46,9 % ( $p = 0,0002$ ), а на 28 сутки – на 43,9 % ( $p = 0,0002$ ).

Таким образом, локальное паравульнарное комбинированное (внутримышечное и подкожное) введение физиологического раствора NaCl позволило отметить увеличение перфузии за счет постоянной ее составляющей ( $M$ ) в поврежденной коже на 14 % за весь период наблюдения, а в мышцах лишь на 3,1 % (рис. 5). Напротив, переменная составляющая ( $\sigma$ ) обладала максимальными значениями на 7-е сутки с постепенным снижением к концу исследования – в коже на 41 %, в мышцах – на 52,5 % (рис. 6). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении значений  $K_v$ : обладая максимальными значениями на 7-е сутки, постепенно снижался к окончанию эксперимента в коже на 47,2 %, в мышцах – на 43,9 %.

Результаты данного анализа позволяют предположить, что эффект от локального комбинированного паравульнарного введения не продолжительный, что связано с меньшим объемом вводимого препарата и требует повторного его применения в аналогичной дозе.

Сравнение показателей микроциркуляции в мягких тканях области повреждения в группе с локальным внутримышечным введением физиологического раствора NaCl с группой, в которой локально внутримышечно вводили ДПП, позволило выявить разницу в динамике микроциркуляции в поврежденной коже и мышце. Так, постоянная составляющая перфузии ( $M$ ) в коже области повреждения в группе с локальным внутримышечным введением ДПП на 7-е сутки эксперимента была выше на 24,1 % ( $p = 0,0002$ ), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, и на 22,9 % ( $p = 0,0003$ ) ниже, чем у интактных животных. В поврежденной мышце на 7-е сутки наблюдения показатель  $M$  в группе с локальным внутримышечным введением ДПП был выше на 56,4 % ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с группой с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных статистически достоверной разницы не отмечалось (рис. 4, а, 5, а). На 14-е сутки наблюдения в коже паравульнарной области постоянная составляющая перфузии ( $M$ ) в группе с локальным внутримышечным введением ДПП была на 35,9 % ( $p = 0,0002$ ) выше, чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных не имела статистически достоверной разницы. На 14-е сутки исследования в мышцах области взрывной раны

отмечалось достоверное повышение постоянной составляющей перфузии ( $M$ ) в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ относительно группы с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl на 40,1 % ( $p = 0,0002$ ), а в сравнении с интактными животными не отмечено статистически достоверной разницы. На 28-е сутки эксперимента показатель  $M$  в коже паравульнарной области в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ был выше на 22,7 % ( $p = 0,0002$ ) и на 8,9 % ( $p = 0,0002$ ), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % и в группе с интактными животными, соответственно. В поврежденных мышцах на 28-е сутки в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ значение вышеуказанного показателя было на 18 % ( $p = 0,0002$ ) выше, чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % NaCl, но достоверно не отличалось от значения данного показателя у интактной группы (рис. 3, а, 4, а).

Переменная составляющая ( $\sigma$ ) в коже области взрывной раны в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ на 7-е сутки эксперимента была выше на 31,4 % ( $p = 0,0002$ ), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, но на 27,6 % ( $p = 0,0002$ ) ниже, чем в группе с интактными животными. Значения показателя  $\sigma$  в данный период исследования в поврежденной мышце в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ были выше на 58,7 % ( $p = 0,0002$ ) и на 12,2 % ( $p = 0,0006$ ) относительно группы с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и интактной группы соответственно. Переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) на 14-е сутки исследования в коже области повреждения в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ была выше на 12,9 % ( $p = 0,0002$ ), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и на 27,6 % ( $p = 0,0002$ ) ниже, чем в интактной группе. А в мышце области повреждения данный показатель в указанный срок был на 8,8 % ( $p = 0,0003$ ) выше в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ по сравнению с группой с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных не имел достоверной разницы. На 28-е сутки исследования переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) в поврежденной коже в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ была на 36 % ( $p = 0,0002$ ) выше, чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, а в сравнении с интактной группой не имела статистически достоверных различий. Переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) в мышцах области взрывной раны в данный период наблюдения статистически значимых различий не имела во всех анализируемых группах (рис. 4, б, 5, б).

Коэффициент вариации ( $K_v$ ) в поврежденной коже на 7-е сутки в группе с локальным внутри-

мышечным введением ДПГ был статистически достоверно выше на 12,4 % ( $p = 0,0008$ ), чем в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и на 15,3 % ( $p = 0,0002$ ) ниже интактной группы. Коэффициент вариации ( $K_v$ ) в мышцах области взрывной раны не имел статистически достоверных различий в указанный срок эксперимента в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и группе с локальным внутримышечным введением ДПГ, а относительно интактных животных был повышен на 13,9 % ( $p = 0,02$ ). Коэффициент вариации ( $K_v$ ) в поврежденной коже на 14-е сутки не имел достоверных различий между группой с локальным внутримышечным введением ДПГ и группой с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, но был на 10,3 % ( $p = 0,0002$ ) ниже, чем в группе с интактными животными. В мышцах области повреждения  $K_v$  в данный срок исследования в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ был достоверно ниже на 20,8 % ( $p = 0,0002$ ) и на 5,9 % ( $p = 0,02$ ) относительно группы с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl и интактной группы соответственно. На 28-е сутки наблюдения  $K_v$  в коже области повреждения имел достоверные различия только в группе с локальным внутримышечным введением ДПГ и интактной группой, и был на 13,8 % ( $p = 0,0002$ ) ниже последней. А в мышцах имел достоверные различия только у животных группы с локальным внутримышечным введением ДПГ и группой с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl, причем данный показатель был достоверно выше на 18,3 % ( $p = 0,0002$ ) в группе с локальным внутримышечным введением 0,9 % раствора NaCl.

Таким образом, локальное паравульнарное внутримышечное введение ДПГ через 3 часа после взрывной травмы способствовало увеличению микроциркуляции ( $M$ ) в коже области повреждения на протяжении всего эксперимента на 36,1 %, а в мышце – на 2,1 %. Напротив, локальное паравульнарное внутримышечное введение физиологического раствора NaCl в вышеуказанный срок эксперимента позволило отметить увеличение значений показателя  $M$  в поврежденной коже на 26,4 %, в мышцах – 29,8 %. Механизмы активной модуляции микрокровотока ( $\sigma$ ) при локальном паравульнарном внутримышечном введении ДПГ в коже области повреждения на протяжении наблюдения повышались на 36,1 %, а мышцах на 2,1 %. А при локальном паравульнарном внутримышечном введении физиологического раствора NaCl в коже отмечалось увеличение показателя  $\sigma$  за весь период наблюдения 32,8 %, в мышцах – на 39,4 %. Но при этом стоит отметить, что значения данного показателя в группе животных с локальным внутримышечным введением физиологического раствора NaCl были значимо ниже относительно животных из группы с локальным внутримышеч-

ным введением ДПГ за весь срок исследования. Полученные результаты позволяют отметить более высокую реактивность на вводимые препараты в коже, несмотря на локальное паравульнарное внутримышечное их введение.

Сравнение показателей микроциркуляции в коже и мышце паравульнарной области в группах с локальным паравульнарным комбинированным (внутримышечным и подкожным) введением исследуемых препаратов позволило выявить существенные изменения. На 7-е сутки наблюдения в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ отмечалось увеличение постоянной составляющей перфузии ( $M$ ) в коже области повреждения на 40,9 % ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с группой с локальным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а по сравнению с интактной группой – на 5,6 % ( $p = 0,04$ ). В поврежденных мышцах на 7-е сутки в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ показатель  $M$  был выше на 39,4 % ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с группой с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных статистически значимых различий не отмечалось. На 14-е сутки значение показателя  $M$  в коже области повреждения в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ было выше на 25,5 % ( $p = 0,0002$ ) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а по сравнению с интактными животными не имело достоверной разницы. В мышце области повреждения на 14-е сутки исследования постоянная составляющая перфузии ( $M$ ) в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ была на 28,6 % ( $p = 0,0002$ ) выше, чем в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а по сравнению с интактными животными не имела достоверных отличий. Результаты анализа показателей микроциркуляции в мягких тканях области взрывной раны после локального паравульнарного комбинированного (внутримышечного и подкожного) введения ДПГ на 28-е сутки исследования также имели достоверные различия. Показатель  $M$  в поврежденной коже в данный срок наблюдения в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был выше на 22,7 % ( $p = 0,0002$ ) и на 8,9 % ( $p = 0,005$ ), чем в группе с локальным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и в интактной группе соответственно. В поврежденных мышцах в указанный срок эксперимента значение данного показателя в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ было на 21,2 % ( $p = 0,0002$ ) выше, чем группе с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактных животных статистически

значимых изменений не отмечалось.

Переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) в коже паравульнарной области на 7-е сутки исследования в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ была в 2 раза выше ( $p = 0,0002$ ), чем в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и на 5,1 % ( $p = 0,02$ ) выше относительно интактных животных. Значения данного показателя в мышцах области взрывной раны в указанный срок наблюдения были выше на 16,2 % ( $p = 0,0002$ ) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и на 7,5 % ( $p = 0,02$ ) ниже по сравнению животными интактной группы.

Переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) в поврежденной коже в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ на 14-е сутки была выше на 84,9 % ( $p = 0,0002$ ) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а в сравнении с интактной группой достоверных различий не зафиксировано. Переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) в мышцах паравульнарной области на 14-е сутки эксперимента в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ была на 7,1 % ( $p = 0,005$ ) выше относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, но ниже на 8,2 % ( $p = 0,02$ ) по сравнению с интактной группой.

На 28-е сутки наблюдения переменная составляющая перфузии ( $\sigma$ ) в коже паравульнарной области в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ значимо отличалась только от группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и превышала на 33,3 % ( $p = 0,0003$ ), а относительно интактных животных не имела достоверных различий. В мышцах области повреждения значения показателя  $\sigma$  в данный период исследования в анализируемых группах достоверно не отличались от значений интактной группы.

Коэффициент вариации ( $K_v$ ) на 7-е сутки эксперимента в поврежденной коже в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был достоверно выше на 56,6 % ( $p = 0,0002$ ) по сравнению с группой с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и на 4,9 % ( $p = 0,04$ ) выше относительно интактных животных. Данный показатель в поврежденных мышцах в указанный срок в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был достоверно ниже на 15,6 % ( $p = 0,0004$ ) по сравнению с группой с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а относительно интактной группы не имел статистически достоверной разницы.

На 14-е сутки исследования коэффициент вариации ( $K_v$ ) в коже области взрывной раны в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был выше на 52,3 % ( $p = 0,0002$ ) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, но не имел достоверных отличий от интактной группы. В мышцах области взрывной раны в указанный срок эксперимента коэффициент вариации ( $K_v$ ) в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был ниже на 20,2 % ( $p = 0,0002$ ) и на 6 % ( $p = 0,007$ ) по сравнению с группой с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и интактными животными соответственно.

В группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ на 28-е сутки эксперимента отмечалось повышение коэффициента вариации ( $K_v$ ) в коже области повреждения на 17,6 % ( $p = 0,0002$ ) относительно группы с локальным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl, а по сравнению с интактными животными значение данного показателя оставалось сниженным на 7,9 % ( $p = 0,0007$ ). Напротив, коэффициент вариации ( $K_v$ ) в мышцах группы с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПГ был снижен на 17,8 % ( $p = 0,0002$ ) и на 3,9 % ( $p = 0,03$ ) относительно группы с локальным паравульнарным комбинированным введением 0,9 % раствора NaCl и интактных животных, соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Показатели постоянной ( $M$ , пф. ед.), переменной ( $\sigma$ , пф. ед.) составляющих перфузии, коэффициента вариации ( $K_v$ , %) в паравульнарной области бедра у крыс при взрывной ране мягких тканей Me (Q25–Q75)

Группы исследования	Срок наблюдения после введения препаратов, сут	Область измерения	$M$ , пф. ед.	$\sigma$ , пф. ед.	$K_v$ , %
Интактная группа ( $n = 10$ )		Кожа	12,5 (11,9–12,9)	2,56 (2,45–2,66)	20,5 (19,7–21,6)
		Мышца	14,7 (13,9–15,5)	1,49 (1,35–1,64)	10,1 (9,4–11,4)
Группа контроля (без локального лечения) ( $n = 20$ )	7 ( $n = 7$ )	Кожа	7,3 <sup>1</sup> (6,9–8,1)	0,66 <sup>1</sup> (0,62–0,74)	9,0 <sup>1</sup> (8,3–9,4)
		Мышца	6,2 <sup>1</sup> (5,8–6,8)	0,39 <sup>1</sup> (0,37–0,43)	6,3 <sup>1</sup> (5,9–6,8)
	14 ( $n = 7$ )	Кожа	8,1 <sup>1</sup> (7,7–8,9)	0,95 <sup>1</sup> (0,90–1,04)	11,7 <sup>1</sup> (11,2–12,1)
		Мышца	7,5 <sup>1</sup> (7,1–8,0)	0,61 <sup>1</sup> (0,55–0,66)	8,1 <sup>1</sup> (7,6–8,8)
	28 ( $n = 6$ )	Кожа	7,9 <sup>1</sup> (7,5–8,7)	1,21 <sup>1</sup> (1,16–1,29)	15,3 <sup>1</sup> (14,6–15,8)
		Мышца	7,2 <sup>1</sup> (6,8–7,8)	0,59 <sup>1</sup> (0,54–0,66)	8,2 <sup>1</sup> (7,7–8,9)
Группа сравнения I (локальное введение 0,9% р-ра NaCl в/м) ( $n = 20$ )	7 ( $n = 7$ )	Кожа	8,7 <sup>1,2</sup> (8,4–9,0)	1,40 <sup>1,2</sup> (1,35–1,46)	15,3 <sup>1,2</sup> (14,3–16,1)
		Мышца	9,4 <sup>1,2</sup> (8,7–10,5)	1,04 <sup>1,2</sup> (1,00–1,08)	11,1 <sup>2</sup> (10,8–11,5)
	14 ( $n = 7$ )	Кожа	9,2 <sup>1,2</sup> (8,8–9,4)	1,63 <sup>1,2</sup> (1,60–1,65)	18,6 <sup>1,2</sup> (17,9–18,9)
		Мышца	10,5 <sup>1,2</sup> (10,3–10,9)	1,25 <sup>1,2</sup> (1,23–1,29)	12,0 <sup>1,2</sup> (11,4–13,2)
	28 ( $n = 6$ )	Кожа	11,0 <sup>1,2</sup> (10,6–11,7)	1,86 <sup>1,2</sup> (1,80–1,92)	17,8 <sup>1,2</sup> (16,9–18,5)
		Мышца	12,2 <sup>1,2</sup> (11,6–13,0)	1,45 <sup>2</sup> (1,39–1,51)	12,0 <sup>1,2</sup> (11,8–12,3)
Группа сравнения II (локальное введение 0,9% р-ра NaCl в/м и п/к) ( $n = 20$ )	7 ( $n = 7$ )	Кожа	9,3 <sup>1,2</sup> (8,8–9,6)	1,29 <sup>1,2,3</sup> (1,23–1,32)	13,6 <sup>1,2,3</sup> (13,3–14,0)
		Мышца	10,4 <sup>1,2</sup> (9,6–10,9)	1,17 <sup>1,2,3</sup> (1,14–1,19)	11,5 <sup>2</sup> (10,8–11,9)
	14 ( $n = 7$ )	Кожа	10,2 <sup>1,2,3</sup> (9,8–10,5)	1,39 <sup>1,2,3</sup> (1,36–1,42)	13,0 <sup>1,2,3</sup> (12,7–13,5)
		Мышца	11,2 <sup>1,2</sup> (10,8–11,5)	1,26 <sup>1,2</sup> (1,22–1,29)	11,9 <sup>1,2</sup> (11,6–12,5)
	28 ( $n = 6$ )	Кожа	11,2 <sup>1,2</sup> (10,8–11,4)	1,87 <sup>1,2</sup> (1,78–1,88)	15,9 <sup>1,3</sup> (15,3–15,9)
		Мышца	12,3 <sup>1,2</sup> (11,9–12,6)	1,46 <sup>2</sup> (1,38–1,51)	11,8 <sup>1,2</sup> (11,5–12,1)

Группы исследования	Срок наблюдения после введения препаратов, сут	Область измерения	M, пф. ед.	$\sigma$ , пф.ед.	$K_v$ , %
Основная группа I (локальное введение ДПП в/м) (n = 20)	7 (n = 7)	Кожа	10,8 <sup>1,3</sup> (10,6–11,1)	1,84 <sup>1,3</sup> (1,79–1,92)	17,2 <sup>1,3</sup> (16,8–18,1)
		Мышца	14,7 <sup>3</sup> (13,9–14,9)	1,65 <sup>3</sup> (1,60–1,73)	11,5 (10,8–12,6)
	14 (n = 7)	Кожа	12,5 <sup>3</sup> (12,1–12,6)	2,25 <sup>1,3</sup> (2,19–2,31)	18,2 <sup>1</sup> (17,7–18,6)
		Мышца	14,8 <sup>3</sup> (14,3–15,3)	1,36 <sup>3</sup> (1,32–1,47)	9,5 <sup>3</sup> (9,2–10,3)
	28 (n = 6)	Кожа	14,7 <sup>1,3</sup> (14,4–15,0)	2,53 <sup>3</sup> (2,49–2,58)	17,5 <sup>1</sup> (16,9–17,9)
		Мышца	14,4 <sup>3</sup> (14,1–15,3)	1,42 (1,31–1,48)	9,8 <sup>3</sup> (9,3–10,3)
Основная группа II (локальное введение ДПП в/м и п/к) (n = 20)	7 (n = 7)	Кожа	13,1 <sup>4,5</sup> (12,6–13,8)	2,67 <sup>4,5</sup> (2,62–2,68)	21,3 <sup>4,5</sup> (21,1–21,7)
		Мышца	14,5 <sup>4</sup> (14,1–15,4)	1,36 <sup>4,5</sup> (1,32–1,42)	9,7 <sup>4,5</sup> (9,3–10,2)
	14 (n = 7)	Кожа	12,8 <sup>4</sup> (12,3–13,1)	2,57 <sup>4,5</sup> (2,51–2,67)	19,8 <sup>4,5</sup> (19,4–20,2)
		Мышца	14,4 <sup>4</sup> (14,1–15,4)	1,35 <sup>4</sup> (1,29–1,42)	9,5 <sup>4</sup> (9,2–9,9)
	28 (n = 6)	Кожа	13,5 <sup>4,5</sup> (12,8–13,9)	2,48 <sup>4</sup> (2,46–2,58)	18,7 <sup>4</sup> (17,8–19,7)
		Мышца	14,9 <sup>4</sup> (13,8–15,2)	1,47 (1,45–1,52)	9,7 <sup>4</sup> (9,3–10,1)

Примечание. <sup>1</sup>p < 0,05 – различия с показателями у интактных животных; <sup>2</sup>p < 0,05 – различия с показателями у животных контрольной группы; <sup>3</sup>p < 0,05 – различия с показателями у животных из группы ГС-I; <sup>4</sup>p < 0,05 – различия с показателями у животных из группы ГС-II; <sup>5</sup>p < 0,05 – различия с показателями у животных из группы ОГ-I; ДПП – депротенинизированный гемодериват крови телят; NaCl – 0,9 % раствор NaCl; в/м – внутримышечное введение; п/к – подкожное введение; M – постоянная составляющая перфузии, пф. ед;  $\sigma$  (сигма) – переменная составляющая перфузии, пф.ед.;  $K_v$  – коэффициент вариации показателя микроциркуляции, %; Me – медиана; LQ/UQ – верхний/нижний квартили; n – количество животных.

В целом, при локальном паравульнарном комбинированном введении ДПП через три часа после взрывной травмы было отмечено увеличение постоянной составляющей перфузии (M) за весь срок эксперимента в коже области повреждения на 3,1 %, а в мышцах – на 2,7 %. Напротив, при аналогичном способе введения физиологического раствора NaCl было зарегистрировано увеличение данного показателя в поврежденной коже и мышцах на 20,4 % и на 18,3 % соответственно. Несколько иные результаты отмечены в динамике показателя  $\sigma$  в поврежденных тканях. Так, в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением ДПП на протяжении эксперимента он снижался на 7,1 % в коже, но повышался в мышцах на 8,1 %. В группе с локальным паравульнарным комбинированным введением физиологического раствора NaCl отмечалось повышение  $\sigma$  в коже на 44,9 %, в мышцах – на 24,8 %. Но значения данных показателей в поврежденных тканях в группе с локальным паравульнарным комбинированным введением оставались значимо выше на протяжении всего эксперимента по сравнению с группой с локальным паравульнарным внутримышечным введением физиологического раствора NaCl.

На протяжении всего эксперимента более динамичные изменения микрокровотока наблюдались в поврежденных мышцах, которые подтверждались более низкими по сравнению с кожей показателями микроциркуляции в начале эксперимента и более интенсивным их восстановлением.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Течение раневого процесса определяется особенностями структурно-функциональной организации тканей в зоне повреждения и на удалении, формируя единую систему реагирования организма в ответ на внешнее воздействие и повреждение. При описании фармакологической активности лекарств большинство ученых традиционно опирается на их резорбтивное действие. Абсолютное большинство фармакологов согласны с тем, что резорбтивное действие лекарств во многом обусловлено ролью их химической структуры, позволяющей им вмешиваться в системно-функциональный принцип самоуправления состоянием живого организма.

Некоторые авторы считают, что в основе лечебного действия лекарств лежит реактивность биологического объекта [19]. Во многих литературных источниках механизм действия лекарственных

препаратов объясняется специфической фармакологической активностью основных действующих ингредиентов [20–22].

В последние десятилетия установлено, что инъекционное введение лекарственных препаратов в лекарственной форме «раствор для инъекций» способно оказывать местные эффекты, которые в равной мере могут зависеть как от специфической, так и от неспецифической фармакологической активности [23, 24]. В свою очередь, неспецифическая фармакологическая активность может определяться всеми ингредиентами, входящими в состав лекарства (*remedium basis, conjugans, constituens, corrigens*), а также некоторыми иными факторами взаимодействия [25, 26]. Было установлено, что у растворов для инъекций с суммарной концентрацией 20–76 % лекарственных средств осмотическая активность находится в диапазоне 1620–3900 мОсмоль/л воды. Разведение таких гипертонических растворов водой соответственно в 2–20 раз уменьшает их осмотическую активность также в 2–20 раз. При разведении таких растворов для инъекций водой нейтрализуется их локальное обезвоживающее и денатурирующее действие на эпителиоциты конъюнктивы при закапывании в конъюнктивальную полость и некротическое действие на кожу и подкожно-жировую клетчатку при подкожных инъекциях [27, 28].

Результаты исследования позволяют заключить, что при экспериментальной взрывной ране состояние микроциркуляции мягких тканей области повреждения существенно снижается. Локальное паравульнарное внутримышечное введение 0,9% физиологического раствора NaCl способствует восстановлению микроциркуляции поврежденных мягких тканей, по-видимому, за счет накопления ионов  $\text{Na}^+$  в интерстициальном пространстве с последующим балансом ионов  $\text{K}^+$  внутри клетки через активацию натрий-калиевого насоса. Но в тоже время локальное паравульнарное внутримышечное и подкожное введение вышеуказанного препарата позволяет отметить восстановление микроциркуляции только в поврежденных мышцах, что обусловлено особенностями кровоснабжения кожи, которое осуществляется преимущественно за счет мышечно-кожных артерий и артерий, проходящих в межмышечных фасциальных перегородках [29]. Подкожное введение физиологического раствора NaCl за счет создания депо жидкости и эффекта гидравлической препаровки может приводить к сдавлению или повреждению мышечно-кожных артерий, что в свою очередь провоцирует развитие ишемии кожи.

При локальном паравульнарном внутримышечном введении ДПГ в мягких тканях области повреждения отмечается достоверное относительно группы с локальным паравульнарным внутримышечным введением физиологического раствора NaCl увеличение постоянной ( $M$ ) и переменной ( $\sigma$ )

составляющей перфузии на протяжении всего эксперимента. В то же время значение  $K_v$  в коже области раны повышается только на 7-е сутки, в другие же сроки достоверных отличий не фиксируется. В поврежденных мышцах данный показатель остается сниженным на протяжении всего эксперимента.

Проведенное исследование позволяет судить об эффективном влиянии ДПГ на неоваскулогенез в поврежденных тканях, что косвенно подтверждается достоверным повышением постоянной составляющей перфузии ( $M$ ) на 20,5–40,9 % ( $p < 0,05$ ) и 21,1–39,4% ( $p < 0,05$ ) в коже и мышцах соответственно, а также об эндотелийпротективном действии препарата, заключающемся в модуляции микроциркуляции, что подтверждается статистически значимым увеличением переменной составляющей перфузии ( $\sigma$ ) в коже паравульнарной области на протяжении всего эксперимента в 1,3–2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а в мышцах – на 7,1–16,2 % ( $p < 0,05$ ) только в первые 14 суток. А.А. Федорович с соавт. обнаружили достоверное повышение переменной составляющей перфузии ( $\sigma$ ) на 32 % через два часа после внутривенной инфузии 250 мл 10 % раствора «Актовегина» со скоростью 2,0 мл/мин в левую кубитальную вену человека, что расценивается как прямое влияние препарата на эндотелий мирোসудистого русла, которое заключается в усилении активности механизмов модуляции микроциркуляции [10].

Стимуляция ДПГ активных механизмов модуляции микроциркуляции ( $\sigma$ ), в частности миогенного, может быть обусловлена увеличением экспрессии саркомерного миозина, что подтверждалось повышением Mf20, являющегося частью тяжелой цепи миозинового белка, и повышенным образованием Ki67 [11]. Ряд исследователей отмечают дозозависимое усиление митохондриального окислительного фосфорилирования в мышечных волокнах человека при непосредственном введении в мышцу [30]. Другие авторы отмечают антиоксидантный эффект ДПГ, связанный с высокой концентрацией цистатионина, глутаминовой, аспарагиновой кислоты и аргинина в его составе, а также противовоспалительный эффект, обусловленный снижением провоспалительного цитокина IL1-бета. Выраженность вышеуказанных эффектов зависит от дозы ДПГ [31]. Е.К. Langendorf с соавт. сообщают, что большие объемы ДПГ подавляют экспрессию молекул адгезии нервных клеток (NCAM) через три дня, но не влияют на миогенный фактор 5 (Myf5) и MyoD, и экспрессию гена CD31, что подтверждает стимулирующий эффект на миогенез [32].

Литературные данные и результаты настоящего исследования позволяют констатировать зависимость локальных эффектов ДПГ при взрывной ране от способа введения. Анализ полученных данных свидетельствует о наибольшей эффективности локального паравульнарного комбинированного (внутримышечно и подкожно) способа

введения ДПГ. Так, показатели микроциркуляции в коже области повреждения максимально высоки на 7-е сутки наблюдения с последующим постепенным снижением до физиологических значений. В более поздние сроки наблюдения интенсивность микрокровотока в поврежденной коже поддерживается за счет механизмов активной модуляции, что подтверждается сохраняющимися высоким значениями переменной составляющей перфузии ( $\sigma$ ) и  $K_v$ . В мышцах паравульнарной области при локальном паравульнарном комбинированном (внутримышечном и подкожном) способе введения ДПГ состояние микроциркуляции на 7-е сутки наблюдения снижается по сравнению группой с локальным паравульнарным внутримышечным введением, что обусловлено меньшим объемом вводимого при локальном паравульнарном комбинированном введении исследуемого препарата.

Данная ситуация обусловлена микроархитектоникой сосудистого русла в исследуемых тканях. Эволюционная специфичность мышечной ткани обусловлена функцией физической активности, которая обеспечивается адекватным физиологическим потребностям кровообращением и мета-

болизмом. Напротив, основная функция кожи – барьерная, которая обеспечивается эпидермисом, имеющим менее интенсивное кровоснабжение и метаболизм.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способ раннего локального инъекционного введения репаративно активного препарата оказывает достоверное влияние на показатели микроциркуляции в мягких тканях паравульнарной области при экспериментальной взрывной ране. Введение лекарственного препарата непосредственно в поврежденную ткань способствует более эффективному восстановлению микроциркуляции, что обусловлено «адресной» его доставкой. Кроме того, скорость восстановления микроциркуляции в поврежденных мягких тканях зависит от архитектоники микроциркуляторного русла, о чем свидетельствует увеличение показателей микроциркуляции в мышцах области повреждения в ранние сроки эксперимента с последующей их стабилизацией на уровне физиологических значений в более поздние сроки.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии целевого финансирования.

#### Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальным Комитетом по этике Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины (протокол № 13 от 26.06.2020 г.).

**Информированное согласие** не применимо.

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

#### Ethical expertise

The study was approved by the local Ethics Committee of the State Research and Testing Institute of Military Medicine (No. 13 of 26.06.2020).

**Informed consent** is not applicable.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Нечаев Э.А., Миннуллин И.П., Фомин Н.Ф. Минно-взрывные поражения – глобальная проблема человечества. Медицина катастроф. 2010;2(70):34–36.  
Nechaev EA, Minnullin IP, Fomin NF. Blast injuries – global issue facing humanity. *Disaster Medicine = Medicina katastrof*. 2010;2(70):34–36. (In Russ.).
2. Анисин А.В., Денисов А.В., Шаповалов В.М. Оценка тяжести минно-взрывной травмы нижних конечностей. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019;2(66):215–218.  
Anisin AV, Denisov AV, Shapovalov VM. The severity degree estimation for the lower extremity blast injury. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy = Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. 2019;2(66):215–218. (In Russ.).
3. Шибаяев Е.Ю., Иванов П.А., Неведров А.В. и др. Тактика лечения посттравматических дефектов мягких тканей конечностей. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2018;7(1):37–43. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-1-37-43>.  
Shibayev EY, Ivanov PA, Nevedrov AV, et al. Tactics of treatment for posttraumatic soft tissue defects of extremities. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care = Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'*. 2018;7(1):37–43. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-1-37-43> (In Russ.).
4. Оприщенко А.А., Штутин А.А., Коктышев И.В. Тактика пластического закрытия огнестрельных раневых дефектов нижней конечности. Университетская клиника. 2019;1(30):48–53.  
Oprishchenko AA, Shtutin AA, Koktysh IV. Tactics of plastic closure of gunshot defects of the lower extremity. *University clinic = Universitetskaja klinika*. 2019;1(30):48–53. (In Russ.).
5. Супильников А.А., Девяткин А.А., Павлова О.Н., Гуленко О.Н. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач

и здоровье. 2016;3(23):144–151.

Supilnikov AA, Devyatkin AA, Pavlova ON, Gulenko ON. Morphological and physiological aspects of the course of the wound process (literature review). *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ: rehabilitation, doctor and health = Vestnik medicinskogo instituta REAVIZ: reabilitacija, vrach i zdorov'e*. 2016;3(23):144–151. (In Russ.).

6. Дуванский В.А., Дзагнидзе Н.С., Бисеров О.В. с соавт. Микроциркуляция гнойных ран по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Лазерная медицина*. 2007;11(1):46–49.

Duvansky VA, Dzagnidze NS, Biserov OV et al. Microcirculation of purulent wounds assessed with the findings of laser Doppler flowmetry. *Laser medicine = Lazernaja medicina*. 2007;11(1):46–49. (In Russ.).

7. Войновский Е.А., Пильников С.А., Ковалев А.С. с соавт. Результаты ампутаций нижних конечностей в современных вооруженных конфликтах. Болезни и пороки культи. *Медицинский вестник МВД*. 2015;5(78):10–14.

Voinovsky EA, Pilnikov SA, Kovalev AS et al. Outcomes of extremities' amputations in modern armed conflicts. Stump diseases and vices. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs = Medicinskij vestnik MVD*. 2015;5(78):10–14. (In Russ.).

8. Шавловская О.А. Новые аспекты применения Актовегина: от механизмов действия к клиническим эффектам. Эффективная фармакотерапия. 2016;9:4–7.

Shavlovskaya OA. New aspects of the use of Actovegin: from mechanisms of action to clinical effects. *Effective pharmacotherapy = Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2016;9:4–7. (In Russ.).

9. М. Fausto, F. M. Da N, H. Harald с соавт. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты актовегина. Нервно-мышечные болезни. 2012;4:28–36.

M. Fausto, F. M. Da N, H. Harald et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin. *Neuromuscular diseases = Nervno-myshechnye bolezni*. 2012;4:28–36. (In Russ.).

10. Федорович А.А. Неинвазивная оценка вазомоторной и метаболической функции микрососудистого эндотелия в коже человека. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013;12(2):15–25.

Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic function of the microvascular endothelium in human skin. *Regional circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2013;12(2):15–25. (In Russ.).

11. Reichl FX, Holdt LM, Teupser D et al. Comprehensive Analytics of Actovegin® and Its Effect on Muscle Cells. *Int J Sports Med*. 2017;38(11):809–818. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115738>.

12. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Баженов М.В. с соавт. Функциональный статус локальной микроциркуляции при взрывной травме и его экспериментальная коррекция. Политравма. 2021;4:54–61. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-4-54-61>.

Shperling IA, Shulepov AV, Bazhenov MV et al. Functional status of local microcirculation in blast injury and its experimental correction. *Polytrauma = Politravma*. 2021;4:54–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-4-54-61>.

13. Шперлинг И.А., Шулепов А.В., Шперлинг Н.В. с соавт. Ранняя локальная коррекция микроциркуляторных и метаболических нарушений при экспериментальной травматической ишемии мышц. Политравма. 2021;2: 94–102. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-2-94-102>.

Shperling IA, Shulepov AV, Shperling NV et al. Early local correction of microcirculatory and metabolic disorders in experimental traumatic muscle ischemia. *Polytrauma = Politravma*. (In Russ.). 2021;2:94–102. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2021-2-94-102>.

14. Патент № 2748248 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G09В 23/28. Способ моделирования взрывной травмы мягких тканей конечности, отягощенной кровопотерей : № 2020134282 : заявл. 19.10.2020 : опубл. 21.05.2021 / И. А. Шперлинг, А. В. Шулепов, Н. В. Шперлинг [и др.] ; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.

Patent No. 2748248 C1 Russian Federation, IPC A61B 5/00, G09B 23/28. A method for modeling an explosive injury of the soft tissues of a limb aggravated by blood loss : No. 2020134282 : Appl. 10/19/2020 : publ. May 21, 2021 / IA Shperling, AV Shulepov, NV Shperling [and others]; the applicant is State Research and Testing Institute of Military Medicine. (In Russ.).

15. Chio CC, Hsu CC, Tian YF et al. Combined hemorrhagic shock and unilateral common carotid occlusion induces neurological injury in adult male rats. *Int J Med Sci*. 2017;14(13):1327–1334. <https://doi.org/10.7150/ijms.21022>.

16. Быков И.Ю., Ефименко Н.А., Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия: национальное руководство. М ; Гэотар–Медиа : 2009. С. 206–207.

Vukov IYu, Efimenko NA, Gumanenko EK, Samokhvalov IM Military field surgery: a national guide. Moscow ; Geotar–Media : 2009. pp. 206–207. (In Russ.).

17. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии. Клиническая медицина. 2013;91(11):21–27.

Barkhatov IV. Assessment of the blood microcirculation system by laser Doppler flowmetry. *Clinical medicine = Klinicheskaja medicina*. 2013;91(11):21–27. (In Russ.).

18. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006;5(1):84–101.

Kozlov VI. Blood microcirculation system: clinical and morphological aspects of the study. *Regional circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*. 2006;5(1):84–101. (In Russ.).

19. Ураков А.Л. Лекарства в фармацевтической форме «раствор для инъекций» и инъекционное введение лекарств: преимущества и ограничения. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019;17(2):79–84. <https://doi.org/10.17816/RCF17279-84>.

Uraakov AL. Drugs in the pharmaceutical form “solution for injection” and injectable administration of drugs: advantages and

- limitations. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy = Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2019;17(2): 79–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF17279-84>.
20. Ураков А.Л., Стрелков Н.С., Липанов А.М. с соавт. Бином Ньютона как «формула» развития медицинской фармакологии. Ижевск; Изд-во Института прикладной механики Уральского отделения РАН : 2007. С. 27–28. <https://doi.org/10.7816/RCF17279-84>.
- Urakov AL, Strelkov NS, Lipanov AM et al. Newton's binomial as a "formula" for the development of medical pharmacology. Izhevsk; Publishing House of the Institute of Applied Mechanics, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences : 2007. pp. 27–28. <https://doi.org/10.7816/RCF17279-84>. (In Russ.).
21. Ураков А.Л. Как действуют лекарства внутри нас: самоучитель по фармакологии. Ижевск; Удмуртия : 1993. С. 31–33
- Urakov AL. How drugs work inside us: a self-study guide to pharmacology. Izhevsk; Udmurtia : 1993. pp. 31–33. (In Russ.). URL: <http://eanbur.unatlib.ru/handle/123456789/5577>
22. Kasatkin A, Urakov A. Why the drug solutions may cause inflammation at the injection site. Proceedings of 6th World Congress on medicinal chemistry and drug design, June 07–08, 2017 Milan, Italy. *Med Chem (Los Angeles)*. 2017;(7):4(Suppl). <https://doi.org/10.4172/2161-0444-C1-031>.
23. Urakov A, Urakova N, Kasatkin A, Chernova L. Physicalchemical aggressiveness of solutions of medicines as a factor in the rheology of the blood inside veins and catheters. *J Chem Chem Engineering*. 2014;8(01):61–65.
24. Urakov AL, Urakova NA, Gadelshina AA. New medicines: the bleachers of bruises, blue nails, hematomas, blood stains and bloody crusts. *Australasian Med J*. 2017;10(11):942–943.
25. Дементьев В.Б., Ураков А.Л., Уракова Н.А. Тело человека как источник физико-химических факторов локального взаимодействия и основа создания материалов с новыми свойствами. Морфологические ведомости. 2016;24(2):24–29. Dementiev VB, Urakov AL, Urakova NA. The human body as a source of physical and chemical factors of local interaction and the basis for the creation of materials with new properties. *Morphological records = Morfologicheskie vedomosti*. 2016;24(2):24–29. (In Russ.).
26. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Витер В.И., Козлова Т.С. Причины возникновения, особенности развития и возможности предотвращения постинъекционных кровоподтеков. Медицинская экспертиза и право. 2010;6:34–36.
- Urakov AL, Urakova NA, Viter VI, Kozlova TS. Causes of occurrence, features of development and the possibility of preventing post-injection bruising. *Medical expertise and law = Medicinskaja jekspertiza i pravo*. (In Russ.). 2010;6:34–36.
27. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Козлова Т.С. Локальная токсичность лекарств как показатель их вероятной агрессивности при местном применении. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011;1(33):105–108.
- Urakov AL, Urakova NA, Kozlova TS. Local toxicity of drugs as an indicator of their likely aggressiveness when applied topically. *Bulletin of the Ural medical academic science = Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2011;1(33):105–108. (In Russ.).
28. Пономарева А.А. Традиционные и современные представления о кровоснабжении кожи. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018;2:34–44.
- Ponomareva AA. Traditional and modern ideas about the blood supply to the skin. *Journal of Fundamental Medicine and Biology = Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2018;2:34–44. (In Russ.).
29. Søndergård SD, Dela F, Helge JW, Larsen S. Actovegin, a non-prohibited drug increases oxidative capacity in human skeletal muscle. *Eur J SportSci*. 2016;16(7):801–807. <https://doi.org/10.1080/17461391.2015.1130750>.
30. Reichl FX, Högg C, Liu F et al. Actovegin® reduces PMA-induced inflammation on human cells. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(7):1671–1680. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04398-2>.
31. Langendorf EK, Klein A, Rommens PM et al. Calf blood compound (CFC) and homeopathic drug induce differentiation of primary human skeletal muscle cells. *Int J Sports Med*. 2019;40(12):803–809. <https://doi.org/10.1055/a-0915-2306>.

#### Сведение об авторах

##### **Игорь Алексеевич Шперлинг**

– доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника научно-исследовательского испытательного центра, <https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>

##### **Антон Сергеевич Коуров**

– соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, <https://orcid.org/0000-0001-6905-2501>

##### **Александр Васильевич Шулепов**

– кандидат медицинских наук, научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0002-6134-809X>

##### **Наталья Владимировна Шперлинг**

– доктор медицинских наук, научный сотрудник, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

#### Information about the authors

##### **Igor A. Sperling**

– Doctor of Science (Medicine), Professor, Deputy head of the Research and Development Test Centre, <https://orcid.org/0000-0002-7029-8602>

##### **Anton S. Kourov**

– Applicant in Ph.D. in medicine, <https://orcid.org/0000-0001-6905-2501>

##### **Alexander V. Shulepov**

– Ph.D. in medicine, Researcher, <https://orcid.org/0000-0002-6134-809X>

##### **Natalia V. Sperling**

– Doctor of Science (Medicine), Researcher, <https://orcid.org/0000-0002-7865-486X>

**Евгений Владимирович Зиновьев**

– доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель отдела термических поражений,  
<https://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

**Михаил Васильевич Баженов**

– начальник госпиталя,  
<https://orcid.org/0000-0003-2201-3948>

**Сергей Олегович Ростовцев**

– соискатель ученой степени кандидата  
медицинских наук,  
<http://orcid.org/0000-0002-1037-5848>

**Оксана Юрьевна Кузьмина**

– научный сотрудник,  
<https://orcid.org/0000-0003-4095-985X>

**Evgenij V. Zinoviev**

– Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of  
the Thermal Injuries Department,  
<https://orcid.org/0000-0002-2493-5498>

**Mikhail V. Bazhenov**

– Head of hospital,  
<https://orcid.org/0000-0003-2201-3948>

**Sergey O. Rostovtsev**

– Applicant in Ph.D. in medicine,  
<http://orcid.org/0000-0002-1037-5848>

**Oksana Yu. Kuzmina**

– Researcher,  
<https://orcid.org/0000-0003-4095-985X>

Статья поступила в редакцию 10.03.2023; одобрена  
после рецензирования 22.05.2023; принята к  
публикации 03.07.2023.

The article was submitted 10.03.2023; approved  
after reviewing 22.05.2023; accepted for publication  
03.07.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(4):61–68.  
Ural Medical Journal. 2023;22(4):61–68.

Научная статья  
УДК 615.281.099-092.9  
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-61-68>

## Анализ токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов

Н.В. Изможерова, В.В. Базарный, В.М. Бахтин<sup>✉</sup>, Л.Г. Полушина, А.Ю. Максимова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия  
<sup>✉</sup> bakhtin.v95@mail.ru

### Аннотация

**Введение.** Фторхинолоны – антибактериальные средства, для которых отмечено развитие кардиотоксичности, гепатотоксичности, нефротоксичности, поражения соединительной ткани. Вероятный механизм развития указанных реакций – нарушение обмена магния. Доступным методом выявления токсичности фторхинолонов в эксперименте на животных является биохимическое исследование крови.

**Цель работы** – выявить биохимические признаки токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов. **Материалы и методы.** В исследование включены 20 кроликов-самцов, рандомизированных на три группы: 6 контрольных животных; 7 кроликов, получавших ципрофлоксацин 150 мг/кг 14 суток; 7 кроликов, получавших левофлоксацин 150 мг/кг 14 суток. В работе были исследованы сывороточные уровни альбумина, аланинаминотрансферазы (маркёры повреждения печени), креатинина (маркёр нефротоксичности), креатинкиназы МВ (маркёр кардиотоксичности), матриксной металлопротеиназы 9 (маркёр повреждения соединительной ткани), сывороточное и плазменное содержание магния. Данные представлены как среднее (стандартное отклонение). **Результаты.** В ходе эксперимента сывороточные уровни альбумина, аланинаминотрансферазы и креатинина не изменялись. У кроликов, получавших левофлоксацин, значения активности креатинкиназы МВ были в 2,0–2,5 раза меньше, чем у контрольных животных. Отмечено двукратное увеличение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы 9 в группе ципрофлоксацина по сравнению с контролем (70,17 (20,88) и 38,10 (16,04) нг/мл соответственно,  $p = 0,019$ ). Содержание магния не изменилось при использовании обоих фторхинолонов. **Обсуждение.** Отсутствие признаков гепатотоксичности и нефротоксичности согласуется с низкой частотой их выявления в клинических и экспериментальных исследованиях. Снижение активности креатинкиназы МВ у получавших левофлоксацин животных не описано в литературе. Увеличение концентрации матриксной металлопротеиназы 9 свидетельствует о деструкции соединительнотканых структур. Отсутствие изменения сывороточных и плазменных концентраций магния объясняется функционированием систем, поддерживающих постоянство его содержания в крови. **Заключение.** В эксперименте на кроликах не обнаружено биохимических признаков гепато-, нефро- и кардиотоксического действия ципрофлоксацина и левофлоксацина в дозах 150 мг/кг в течение 14 суток; не показано нарушение обмена магния; продемонстрирована способность ципрофлоксацина увеличивать содержание в сыворотке матриксной металлопротеиназы 9 типа. Предложенная модель может использоваться для исследования способов профилактики токсического действия фторхинолонов по отношению к соединительнотканым структурам.

**Ключевые слова:** фторхинолоны, ципрофлоксацин, левофлоксацин, магний, матриксная металлопротеиназа 9, креатинкиназа МВ

**Для цитирования:** Для цитирования: Изможерова Н.В., Базарный В.В., Бахтин В.М. с соавт. Анализ токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):61–68. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-61-68>

© Изможерова Н.В., Базарный В.В., Бахтин В.М., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., 2023  
© Izmozherova N.V., Bazarny V.V., Bakhtin V.M., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., 2023

Original article

## Analysis of the toxic effects of fluoroquinolones in laboratory rabbit models

N.V. Izmozherova, V.V. Bazarnyi, V.M. Bakhtin<sup>✉</sup>, L.G. Polushina, A.Yu. Maksimova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>✉</sup> bakhtin.v95@mail.ru

### Abstract

**Introduction** Fluoroquinolones are antibacterials for which the development of cardiotoxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity and connective tissue damage has been noted. The likely mechanism for the development of these reactions is magnesium metabolism disorder. An available method to detect fluoroquinolones toxicity in animal experiments is a blood biochemical test. **The aim of the work** was to identify the biochemical signs of the toxic effects of fluoroquinolones in laboratory rabbit models. **Materials and methods** Twenty male rabbits randomised into three groups were included in the study: 6 control animals; 7 rabbits treated with ciprofloxacin 150 mg/kg 14 days; 7 rabbits treated with levofloxacin 150 mg/kg 14 days. Serum levels of albumin, alanine aminotransferase (liver damage marker), creatinine (nephrotoxicity marker), creatine kinase MB (cardiotoxicity marker), matrix metalloproteinase 9 (connective tissue damage marker), serum and plasma magnesium content were studied in this work. Data are presented as mean (standard deviation). **Results** Serum levels of albumin, alanine aminotransferase and creatinine did not change during the experiment. Rabbits treated with levofloxacin had 2.0–2.5 times lower values of CF creatine kinase activity than control animals. There was double increase of serum concentration of matrix metalloproteinase 9 in ciprofloxacin group in comparison with control (70,17 (20,88) and 38,10 (16,04) ng/ml,  $p = 0,019$ ). Magnesium content was unchanged with both fluoroquinolones. **Discussion** The absence of signs of hepatotoxicity and nephrotoxicity is consistent with their low frequency of detection in clinical and experimental studies. A decrease in the activity of creatine kinase MB in animals treated with levofloxacin has not been described in the literature. An increase in the concentration of metalloproteinase 9 is evidence of destruction of connective tissue structures. The absence of changes in serum and plasma concentrations of magnesium is explained by the functioning of the systems maintaining the constancy of its content in blood. **Conclusion** No biochemical evidence of hepato-, nephro- and cardiotoxic effects of ciprofloxacin and levofloxacin at the doses of 150 mg/kg for 14 days was shown in rabbits; no magnesium metabolism disorders were shown, and the ability of ciprofloxacin to increase the serum content of matrix metalloproteinase type 9 was demonstrated. The proposed model can be used to investigate ways to prevent the toxic effects of fluoroquinolones on connective tissue structures.

**Keywords:** fluoroquinolones, ciprofloxacin, levofloxacin, magnesium, matrix metalloproteinase 9, creatine kinase MB

### For citation:

Izmozherova NV, Bazarnyi VV, Bakhtin VM et al. Analysis of the toxic effects of fluoroquinolones in laboratory rabbit models. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):61–68. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-61-68>

### ВВЕДЕНИЕ

Фторхинолоны – антибактериальные средства, используемые в клинической практике с 80-х годов XX века, обладающие широким спектром антимикробной активности, оптимальными фармакокинетическими параметрами и сравнительно хорошей переносимостью [1, 2]. Между тем, для препаратов данной группы отмечено развитие редких, но тяжёлых нежелательных реакций, таких как кардиотоксичность [3, 4], поражение сухожилий [5], хинолоновая артропатия [6], психоневрологические расстройства [7], дисгликемии [8], аневризмы, диссекции и разрывы аорты [9], острая аортальная и митральная регургитация [10], нефротоксичность [11], гепатотоксичность [12]. Одним из возможных механизмов развития указанных реакций считается нарушение обмена магния

в тканях, связанное со способностью фторхинолонов к комплексообразованию с ионами металлов [13–15]. Ранее авторами настоящего исследования была продемонстрирована выраженная комплексообразующая активность фторхинолонов по отношению к магнию [16].

Непереносимость антимикробных препаратов, в том числе фторхинолонов, затрудняет проведение антибактериальной терапии в условиях растущей резистентности микроорганизмов [17]. Актуальна разработка способов профилактики токсичности фторхинолонов на лабораторных животных. Одним из наиболее доступных методов выявления токсического действия фторхинолонов в эксперименте является биохимическое исследование крови, которое способно дать информацию о состоянии основных органов и систем. Между тем,

некоторые токсические эффекты фторхинолонов, например, повреждение соединительной ткани, не выявляются в ходе рутинного биохимического исследования, и для их диагностики требуется проведение дополнительных тестов. Кроме того, в литературе найдено недостаточно данных о влиянии фторхинолонов на содержание магния в крови.

**Цель исследования** – выявить биохимические признаки токсического действия фторхинолонов на модели лабораторных кроликов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 20 лабораторных кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» в возрасте 5 месяцев в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных 1986 г. и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г. Животные были рандомизированы в 3 группы:

1 группа – Контроль: 6 кроликов, получавших per os водный раствор-носитель (гидроксипропилметилцеллюлоза 1%, сахара 10%) в объеме 1 мл/кг;

2 группа – Ципрофлоксацин: 7 кроликов, получавших ципрофлоксацин в дозе 150 мг/кг перорально в растворе-носителе;

3 группа – Левофлоксацин: 7 кроликов, получавших левофлоксацин в дозе 150 мг/кг перорально в растворе-носителе.

Выбор данных препаратов для проведения исследования обусловлен высокой частотой их использования в клинической практике [2].

Препараты вводили на корень языка с помощью интродьюсера в дозе 150 мг/кг. Эквивалентная доза для человека равна 50 мг/кг с учетом коэффициента межвидового пересчета (3,1) [18] и значительно превышает среднюю терапевтическую (~7 мг/кг). Использование высоких дозировок объясняется необходимостью эффективного моделирования токсичности фторхинолонов в эксперименте на лабораторных животных. Подобный подход использовали С. Förster [19], R. Stahlmann [14], К. Pfister [13].

Кровь для выполнения биохимического анализа забирали из ушной вены на 15-е сутки эксперимента в вакуумные пробирки с активатором коагуляции и разделительным гелем для отбора сыворотки и в пробирки с гепарином лития для отбора плазмы. Сыворотку и плазму отделяли путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут.

В сыворотке крови определяли следующие биохимические параметры:

1. Концентрация альбумина;
2. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ);
3. Концентрация креатинина;
4. Активность креатинфосфокиназы (КФК-МВ);
5. Концентрация матриксной металлопротеи-

назы 9 типа (matrixmetalloproteinase 9, MMP-9);

6. Концентрация магния (измерялась также в плазме крови).

Содержание альбумина определяли колориметрически с бромкрезоловым зеленым, использовали набор «АЛЬБУМИН-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). Принцип метода: в слабокислой среде альбумин образует комплекс с бромкрезоловым зеленым, интенсивность окраски которого измеряется фотометрически на длине волны 628 нм.

Активность АЛТ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе кинетическим ферментным методом с помощью набора «АЛТ-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). В основе метода лежит трансаминирование АЛТ аланина и альфа-кетоглутарата с образованием пировиноградной кислоты, в дальнейшем восстанавливаемой лактатдегидрогеназой до молочной кислоты при участии НАДН<sub>2</sub>. Скорость утилизации НАДН<sub>2</sub> пропорциональна активности АЛТ и определяется по снижению оптической плотности среды при длине волны 340 нм.

Содержание креатинина измеряли псевдокинетическим методом по реакции Яффе с помощью набора «КРЕАТИНИН-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). Принцип метода: в щелочной среде креатинин образует комплекс с пикриновой кислотой, интенсивность окраски которого измеряется фотометрически при длине волны 505 нм, скорость его образования пропорциональна содержанию креатинина.

Активность КФК-МВ определяли на автоматическом анализаторе ферментным кинетическим иммунологическим методом с помощью набора реагентов «КРЕАТИНКИНАЗА-МВ-ФРАКЦИЯ-ОЛЬВЕКС» (ООО «ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ», Россия). В основе метода – определение остаточной активности КФК после ингибирования М-субъединицы при помощи специфических антител в реакции образования восстановленной формы НАДФН<sub>2</sub> с участием гексокиназы и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Активность КФК-МВ прямо пропорциональна скорости протекания реакции, определяемой по возрастанию оптической плотности среды на длине волны 340 нм.

Сывороточное содержание MMP-9 определяли при помощи иммунофлуоресцентного анализа с использованием магнитных микросфер по Xmap-технологии и мультиплексного анализатора Luminex 200 с программным обеспечением xPONENT. Использовали тест-системы Invitrogen (eBioscience).

Содержание магния в сыворотке и плазме крови измеряли ручным фотометрическим методом с помощью набора «Магний-Ново (вариант 2)» (АО «Вектор-Бест», Россия). Использован спектрофотометр Leki SS2107U» (MEDIORA OY, Финляндия). В основе метода – фотометрическое измерение интенсивности окраски комплекса магния с кси-

лидиловым синим в слабощелочной среде при длине волны 546 нм в кюветках на 546 нм. Мешающее влияние кальция устраняется маскировкой этиленгликольтетраацетатом.

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.0. Нормальность распределения значений исследуемых биохимических параметров была подтверждена с помощью критерия Шапиро – Уилка, а однородность их дисперсий между группами – с помощью критерия Брауна – Форсайта, в связи с чем данные представлялись как среднее (стандартное отклонение), а для проверки гипотез использовали параметрические критерии. Различия признаков между тремя группами анали-

зировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), попарное сравнение с контрольной группой проводили критерием Даннета. Различия считались значимыми при  $p < 0,050$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Для оценки токсического действия препаратов определяли уровень альбумина как показателя синтетической функции печени, АЛТ как маркера цитолитического поражения печени, креатинина как показателя функции почек, КФК-МВ как маркера кардиотоксичности, ММР-9 как показателя деструкции соединительной ткани. Содержание магния оценивали в сыворотке и плазме крови. Результаты биохимического анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты биохимического исследования крови: среднее (стандартное отклонение)

Параметр	Контроль n = 6	Ципрофлоксацин n = 7	Левифлоксацин n = 7	p		
				КЦЛ*	КЦ*	КЛ*
Альбумин, г/л	29,11 (2,42)	28,45 (1,80)	28,22 (1,89)	0,742	0,802	0,679
АЛТ, ЕД/л	31,14 (9,46)	37,54 (14,09)	33,76 (4,77)	0,562	0,463	0,867
Креатинин, мкмоль/л	118,00 (11,93)	121,81 (11,93)	119,43 (16,09)	0,886	0,843	0,976
КФК-МВ, ЕД/л	587,41 (313,76)	623,18 (193,21)	246,24 (174,50)	0,026**	0,951	0,044**
ММР-9, нг/мл	38,10 (16,04)	70,17 (20,88)	63,87 (22,00)	0,027**	0,019**	0,070
Магний сыворотки, ммоль/л	1,18 (0,28)	0,99 (0,22)	1,01 (0,12)	0,336	0,278	0,324
Магний плазмы, ммоль/л	0,96 (0,18)	0,95 (0,15)	0,83 (0,18)	0,343	0,999	0,347

Примечание: \* Статистическая значимость различий: p(КЦЛ) – сравнение трех групп (дисперсионный анализ); p(КЦ), p(КЛ) – сравнение группы ципрофлоксацина и левифлоксацина соответственно с контролем (критерий Даннета); \*\* Значимое различие при  $p < 0,050$

Использование фторхинолонов не сопровождалось изменениями сывороточных уровней альбумина, активности АЛТ, креатинина. У кроликов, получавших левифлоксацин, были зарегистрированы в 2,0–2,5 раза меньшие значения активности КФК-МВ, чем у контрольных животных.

Применение фторхинолонов сопровождалось увеличением сывороточной концентрации ММР-9 до 1,5–2,0 раза по сравнению с контролем, однако статистической значимости различия достигли

только в группе ципрофлоксацина.

Сывороточные и плазменные концентрации магния не изменились при использовании обоих фторхинолонов.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В литературных источниках приводятся различающиеся нормальные значения значений некоторых исследованных биохимических параметров сыворотки кроликов (табл. 2). Аналогичных уровней активности КФК-МВ и концентрации ММР-9 найдено не было.

Таблица 2

Значения биохимических показателей лабораторных кроликов по данным литературы

Параметр	L.Yu et al. [20]	S.T. Wolford et al. [21]	C. Leineweber et al. [22]	C.D. Hewitt et al. [11]	J. Hein. et al. [23]	T.B. Абрашова с соавт. [24]
Альбумин, г/л	38,00–46,00	-	-	-	35,6–56,8	39,00–42,00
АЛТ, ЕД/л	24,20–52,20	30,00–75,00	-	-	-	42,00–56,00
Креатинин, мкмоль/л	82,21–126,40	79,60–132,60	51,38–154,35	61,88–132,60	34,00–166,00	92,82–101,66
Магний сыворотки, ммоль/л	0,90–1,10	-	0,66–1,51	-	0,90–1,66	-

В настоящем исследовании сывороточная концентрация альбумина и активность АЛТ при применении обоих фторхинолонов не изменялись по

сравнению с контролем. Уровень АЛТ находился в пределах нормального диапазона, содержание альбумина было ниже приведённых в табл. 2 значе-

ний, однако оно не различалось между группами. В когортном исследовании [12] показано повышение риска острого повреждения печени в 2,32 раза (95 % доверительный интервал: 1,01–5,35) по сравнению с амоксициллином, использованным в качестве контроля. Между тем, исследователи отмечают, что абсолютный риск у конкретного пациента низок, что объясняет отсутствие биохимических признаков повреждения печени в группе экспериментальных кроликов небольшого размера.

Сывороточное содержание креатинина также находилось в пределах нормального диапазона, то есть нефротоксическое действие исследованных фторхинолонов не было выявлено. В исследовании [25] левофлоксацин, вводимый кроликам в дозе 120 мг/кг/сут в течение 10 суток, также не вызвал значимых изменений почечной функции и морфологии.

В исследовании A.Z. Mirakabadi и A. Sarzaeem уровень КФК-МВ у кроликов до введения экспериментального препарата варьировал от 191,41 (86,26) до 201,11 (84,31) ЕД/л в разных группах [26]. В работе Z. Zhao с сравт. активность КФК-МВ у интактных кроликов составила 220,4 (52,9) ЕД/л [27]. Активность КФК-МВ у контрольных животных в работе А.М. Abdelrady с соавт. составила в среднем 201,09 (12,80) ЕД/л [28]. В настоящем исследовании активность КФК-МВ у кроликов группы контроля и ципрофлоксацина была выше, чем в приведённых источниках, однако, не более, чем в 2–3 раза, что не является диагностически значимым.

В работе А.М. Abdelrady и соавт. описано повышение активности КФК-МВ при применении фторхинолонов у крыс в эквивалентной дозе (300 мг/кг) в среднем в 2,98 и 4,52 раза в случае использования левофлоксацина и ципрофлоксацина соответственно [28]. В исследовании K. Pispirigos и K. Chrysanthopoulos ципрофлоксацин также вызывал дозозависимое увеличение активности КФК-МВ у крыс [29]. Между тем, в настоящей работе применение левофлоксацина ассоциировалось с более низкой активностью КФК-МВ в сравнении с контрольными животными. Подобные наблюдения не представлены в литературе, однако снижение

активности КФК-МВ не считается диагностически значимым.

Применение фторхинолонов сопровождалось ростом содержания ММР-9 в сыворотке, что может свидетельствовать о деструкции соединительной ткани. Активация ММР считается одним из ключевых механизмов повреждения аорты при терапии фторхинолонами [30,31], причём наибольшее значение имеют ММР-1, 2, 3, 9, 12, 13, 14 [32]. Увеличение экспрессии ММР на фоне применения фторхинолонов наблюдалось также и в сухожилиях [33]. Установлено, что наиболее выраженное активирующее действие на ММР оказывает ципрофлоксацин [34], что было продемонстрировано также и в настоящем исследовании.

Сывороточные и плазменные концентрации магния не изменялись на фоне применения обоих препаратов. Аналогичный результат был получен в работе, где офлоксацин не снижал сывороточные и тканевые уровни магния [35]. Известно, что клинические проявления дефицита магния ассоциируется не с гипомагниемией, а со сниженным его содержанием в тканях [36], где находится основная часть всего организменного пула Mg<sup>2+</sup> [37]. Кроме того, в организме существуют системы, поддерживающие неизменным содержание магния в крови [37].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эксперименте на лабораторных кроликах не было обнаружено биохимических признаков гепато-, нефро- и кардиотоксического действия ципрофлоксацина и левофлоксацина, применяемых в дозах 150 мг/кг в течение 14 суток. Анализ сыворотки и плазмы крови не показал нарушения обмена магния в организме под действием фторхинолонов. Между тем, продемонстрирована способность ципрофлоксацина и, в меньшей степени, левофлоксацина, увеличивать содержание в сыворотке матриксной металлопротеиназы 9 типа, что говорит об активном процессе повреждения соединительной ткани. Данная экспериментальная модель может быть использована для исследования способов профилактики токсического действия фторхинолонов по отношению к соединительнотканым структурам организма.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

#### Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

#### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 25.10.2019).

**Информированное согласие** не требуется.

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

This work was financially supported by Ural State Medical University

#### Ethical expertise

The study was approved by the local Ethics Committee of the Ural State Medical University (No. 2 of 25.10.2019).

**Informed consent** is not applicable.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Hooper DC, Wolfson JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(5):716–721. <https://doi.org/10.1128/AAC.28.5.716>.
2. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Ограничения на применение фторхинолонов при неосложненных инфекциях и проблемы безопасности. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2017;19(3):208–213. Ushkalova EA, Zyryanov SK. Restrictions on the use of fluoroquinolones in uncomplicated infections and safety concerns. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy.* 2017;19(3):208–213.
3. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529–538. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0751-2>.
4. Liu X, Ma J, Huang L et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008273>.
5. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(10):1431–1443. <https://doi.org/10.1007/S00228-019-02713-1>.
6. Yu PH, Hu CF, Liu JW et al. The incidence of collagen-associated adverse events in pediatric population with the use of fluoroquinolones: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMC Pediatr.* 2020;20(1). <https://doi.org/10.1186/S12887-020-1962-0>.
7. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: Review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011;34(6):465–488. <https://doi.org/10.2165/11587280-000000000-00000>.
8. Owens RC. Fluoroquinolone-associated dysglycemias: a tale of two toxicities. *Pharmacotherapy.* 2005;25(10):1291–1295. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.10.1291>.
9. Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М., Маркова Е.В. Поражение аорты при терапии фторхинолонами. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(2):69–74. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-69-74>. Izmozherova N.V., Popov A.A., Bakhtin V.M., Markova E.V. Fluoroquinolone-Induced Aortic Injury. *Safety and Risk of Pharmacotherapy = Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2021;9(2):69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-2-69-74>.
10. Fralick M, Holbrook A. Oral fluoroquinolone was linked to mitral and aortic regurgitation compared with amoxicillin or azithromycin. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):JC10. <https://doi.org/10.7326/ACPJ202001210-010>.
11. Bird ST, Etminan M, Brophy JM et al. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ.* 2013;185(10). <https://doi.org/10.1503/CMAJ.121730>.
12. Nibell O, Svanström H, Inghammar M. Oral Fluoroquinolone Use and the Risk of Acute Liver Injury: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(12):2152–2158. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAB825>.
13. Pfister K, Mazur D, Vormann J, Stahlmann R. Diminished ciprofloxacin-induced chondrotoxicity by supplementation with magnesium and vitamin E in immature rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):1022–1027. <https://doi.org/10.1128/AAC.01175-06>.
14. Stahlmann R, Forster C, Shakibaei M et al. Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2013–2018. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.9.2013>.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. с соавт. Антибиотикотерапия провоцирует дефицит магния. Что делать? Фарматека. 2016;14(327):6–13. Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA et al. Antibacterial therapy provokes development of magnesium deficiency. What is to be done? *Farmateka = Pharmateca.* 2016;14(327):6–13.
16. Бахтин В.М., Изможерова Н.В., Белоконова Н.А. Комплексообразование фторхинолонов с ионами магния. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(3):6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-6-12>. Bakhtin V.M., Izmozherova N.V., Belokonova N.A. Complexation of fluoroquinolones with magnesium ions. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(3):6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-6-12>.
17. Пузанов В.А., Ивушкина Л.В., Прийма К.П., Сахарова О.С. Ретроспективный анализ распространенности микроорганизмов, резистентных к критически важным антибактериальным препаратам. Уральский медицинский журнал. 2018;8(163):107–112. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.66>. Puzanov VA, Ivushkina LV, Priyma KP, Sakharova OS. Retrospective analysis of the performance of microorganisms resistant to critically important antibacterial drugs. *Ural Medical Journal.* 2018;8(163):107–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.05.66>.
18. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. с соавт. Безопасность Лекарств: От Доклиники к Клинике. Москва–Ярославль: ООО «Фотолайф». 2018. с. 81. Gus'kova TA, Khokhlov AL, Romanov BK et al. Drug Safety: From Preclinic to Clinic. Moscow–Yaroslavl: Photolife LLC. 2018. pp. 81.
19. Förster C, Schwabe R, Lozo E et al. Quinolone-induced arthropathy: Exposure of magnesium-deficient aged rats or immature rats, mineral concentrations in target tissues and pharmacokinetics. *Arch Toxicol.* 1997;72(1):26–32. <https://doi.org/10.1007/s002040050464>.
20. Yu L, Pragay DA, Chang D, Wicher K. Biochemical parameters of normal rabbit serum. *Clin Biochem.* 1979;12(3):83–87. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(79\)80071-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(79)80071-5).
21. Wolford ST, Schroer RA, Gohs FX et al. Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals. *J Toxicol Environ Health.* 1986;18(2):161–188. <https://doi.org/10.1080/15287398609530859>.
22. Leineweber C, Müller E, Marschang RE. Blood reference intervals for rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)

- from routine diagnostic samples. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2018;46(6):393–398. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1677403>.
23. Hein J, Hartmann K. Labordiagnostische Referenzbereiche bei Kaninchen. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2003;31(5):321–328. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1622371>.
24. Абрашова Т.В., Гушчин Я.А., Ковалева М.А. с соавт. СПРАВОЧНИК. Физиологические, Биохимические и Биометрические Показатели Нормы Экспериментальных Животных. СПб ; Изд-во «ЛЕМА» : 2013. С. 45–57.  
Abrashova TV, Gushchin YaA, Kovaleva MA et al. DIRECTORY. Physiological, Biochemical and Biometric Indicators of the Norm of Experimental Animals. St. Petersburg ; Publishing house LEMA : 2013. pp. 45–57. (In Russ.).
25. Inage F, Kato M, Yoshida M et al. Lack of nephrotoxic effects of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rabbits. *Arzneimittelforschung*. 1992;43(43A):395–397.
26. Mirakabadi AZ, Sarzaeem A. Level of Serum Enzymes and Electrocardiogram in Healthy Rabbits after Injection of ICD-85 as an Anticancer Agent. *Iran Biomed J*. 2015;19(4):206–213. <https://doi.org/10.7508/IBJ.2015.04.003>.
27. Zhao Z, Chen Y, Wu B et al. Study of necrotic apoptosis by pulsed electric field ablation in rabbit left ventricular myocardium. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.1012020>.
28. Abdelrady AM, Zaitone SA, Farag NE et al. Cardiotoxic effect of levofloxacin and ciprofloxacin in rats with/without acute myocardial infarction: Impact on cardiac rhythm and cardiac expression of Kv4.3, Kv1.2 and Nav1.5 channels. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:196–206. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.049>.
29. Pispirigos K, Chrysanthopoulos K. Evaluation of cardiac subacute toxicity of ciprofloxacin in rats using serum biochemical parameters. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res*. 2001;51(7):582–587. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300083>.
30. Bennett AC, Bennett CL, Witherspoon BJ, Knopf KB. An evaluation of reports of ciprofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin-association neuropsychiatric toxicities, long-term disability, and aortic aneurysms/dissections disseminated by the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(11):1055–1063. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1665022>.
31. Guzzardi DG, Teng G, Kang S et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(1):109–119.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.079>.
32. Rabkin SW. The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:239–265. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2017.02.002>.
33. Tsai WC, Hsu CC, Chen CPC et al. Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *J Orthop Res*. 2011;29(1):67–73. <https://doi.org/10.1002/JOR.21196>.
34. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA et al. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. *JAMA Intern Med*. 2020;180(12):1596–1605. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.4199>.
35. Lozo E, Riecke K, Schwabe R et al. Synergistic effect of ofloxacin and magnesium deficiency on joint cartilage in immature rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(6):1755–1759. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.6.1755-1759.2002>.
36. Трисветова Е.Л. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;10(1):99–105. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-1-99-105>.  
Trisvetova EI. Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2014;10(1):99–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-1-99-105>.
37. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. с соавт. О диагностике дефицита магния. Часть 1. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;2(16):5–10.  
Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu et al. On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1. *Archives of Internal Medicine = Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2014;2(16):5–10.

#### Сведение об авторах

##### Надежда Владимировна Изможерова

– доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru), ORCID 0000-0001-7826-9657

##### Владимир Викторович Базарный

– доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела общей патологии и гистологической лаборатории, [vlad-bazarny@yandex.ru](mailto:vlad-bazarny@yandex.ru), ORCID 0000-0003-0966-9571

##### Виктор Михайлович Бахтин

– ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, [bakhtin.v95@mail.ru](mailto:bakhtin.v95@mail.ru), ORCID 0000-0001-7907-2629

#### Information about the authors

##### Nadezhda V. Izmozherova

– Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, [nadezhda\\_izm@mail.ru](mailto:nadezhda_izm@mail.ru), ORCID 0000-0001-7826-9657

##### Vladimir V. Bazarnyi

– Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Head of the Department of General Pathology and the Histology Laboratory, [vlad-bazarny@yandex.ru](mailto:vlad-bazarny@yandex.ru), ORCID 0000-0003-0966-9571

##### Viktor M. Bakhtin

– Assistant at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, [bakhtin.v95@mail.ru](mailto:bakhtin.v95@mail.ru), ORCID 0000-0001-7907-2629

**Лариса Георгиевна Полушина**

– кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и гистологической лаборатории, polushina-larisa@bk.ru, ORCID 0000-0002-4921-7222

**Арина Юрьевна Максимова**

– младший научный сотрудник отдела общей патологии и гистологической лаборатории, oreshek92@list.ru, ORCID 0000-0001-8412-4315

**Larisa G. Polushina**

– Ph.D. in medicine, Senior Researcher of the Department of General Pathology and the Histology Laboratory, polushina-larisa@bk.ru, ORCID 0000-0002-4921-7222

**Arina Yu. Maksimova**

– Researcher of the Department of General Pathology and the Histology Laboratory, oreshek92@list.ru, ORCID 0000-0001-8412-4315

Статья поступила в редакцию 12.04.2023; одобрена после рецензирования 22.05.2023; принята к публикации 03.07.2023.

The article was submitted 12.04.2023; approved after reviewing 22.05.2023; accepted for publication 03.07.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(4):69–76.  
Ural Medical Journal. 2023;22(4):69–76.

Научная статья  
УДК 616.211-001-003.93-092.9  
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-69-76>

## Макроскопическая оценка регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы (экспериментальное исследование)

Ирина Евгеньевна Берест✉

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия  
✉ [i\\_berest@mail.ru](mailto:i_berest@mail.ru)

### Аннотация

**Введение.** Спаечный процесс как проявление патологической регенерации в полости носа после оперативных вмешательств – достаточно актуальная проблема современной медицины. **Цель исследования** – в экспериментальных условиях оценить эффективность схем лечения, включающих препараты, стимулирующие регенерацию, при травме слизистой оболочки полости носа. **Материалы и методы.** Было проведено рандомизированное экспериментальное исследование на 480 белых крысах-самцах, распределенных на шесть групп в зависимости от лечения. В контрольные сроки (2, 5, 10, 14, 21, 30, 42, 60-е сутки) выводили из эксперимента по 10 животных. **Результаты.** После травмы слизистой оболочки носовой полости на 2–5-е сутки преобладали процессы альтерации, которые были более выражены в группе, не принимавшей противовоспалительное лечение. В группе, где проводилось лечение комбинацией антиоксиданта «Демифосфон» и репаранта «Деринат», уже с 10-х суток отмечалась восстановление целостности слизистой оболочки краев раны, к 60-м суткам у всех 10 (100 %) животных наступало полное закрытие дефекта. Частота спаек в группе без лечения составила 11,3 %, при использовании препаратов-репарантов в группах отмечалось статистически значимое уменьшение спаечного процесса. **Обсуждение.** В работах других авторов описано влияние различных препаратов на заживление ран, развитие спаечного процесса. Вопрос эффективности гиалуроновой кислоты остается спорным, в представленном исследовании при применении натрия гиалуроната («Олифрин») спаек в носовой полости выявлено не было. **Заключение.** Наилучший результат отмечался в группах, где применяли комбинацию антиоксиданта «Демифосфон» и репаранта «Деринат»: кроме отсутствия спаек отмечалось более раннее закрытие дефекта. Включение препаратов-репарантов в схемы лечения повышает эффективность лечения путем корректирующего влияния на процессы репаративной регенерации.

**Ключевые слова:** регенерация, слизистая оболочка, носовая полость, спайки, регенерационная терапия

**Для цитирования:** Берест И.Е. Макроскопическая оценка регенерации слизистой оболочки полости носа после травмы (экспериментальное исследование). *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):69–76. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-69-76>

© Берест И.Е., 2023  
© Berest I.Ye., 2023

## Macroscopic evaluation of nasal mucosal regeneration after trauma (experimental study)

Irina Ye. Berest✉

St. Luke's Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

✉ i\_berest@mail.ru

### Abstract

**Introduction** Adhesions as a manifestation of pathological regeneration in the nasal cavity after surgical interventions is a rather pressing problem of modern medicine. **The aim of the study** was to evaluate the effectiveness of regenerative treatment regimens for nasal mucosal trauma under experimental conditions. **Materials and methods** A randomized experimental study was carried out on 480 male white rats, divided into six treatment-dependent groups. At control times (2, 5, 10, 14, 21, 30, 42, 60 days), 10 animals were each removed from the experiment. **Results** After nasal mucosal trauma on the 2–5th day the processes of alteration prevailed, which were more pronounced in the group that did not receive anti-inflammatory treatment. In the group treated with a combination of the antioxidant “Demiphospon” and the reparant “Derinat”, already from the 10th day there was noted a restoration of the integrity of the mucous membrane of the wound edges, by the 60th day in all 10 (100 %) animals there was a complete closure of the defect. The incidence of adhesions in the group without treatment was 11.3 % with the use of reparative agents in the groups a statistically significant reduction of the adhesion process was observed. **Discussion** Other authors have described the effects of various drugs on wound healing and adhesions. The effectiveness of hyaluronic acid remains controversial; in the study presented, no nasal adhesions were detected when sodium hyaluronate (“Olifrin”) was used. **Conclusion** The best result was observed in the groups where the combination of the antioxidant “Demiphospon” and the reparative agent “Derinat” was used: in addition to the absence of adhesions, earlier closure of the defect was noted. The inclusion of reparative agents in the treatment regimens increases the effectiveness of treatment by correcting the effects on reparative regeneration processes.

**Keywords:** regeneration, mucous membrane, nasal cavity, adhesions, reparative therapy

### For citation:

Berest I.Ye. Macroscopic evaluation of nasal mucosal regeneration after trauma (experimental study). *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):69–76. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-69-76>

### ВВЕДЕНИЕ

Спаечный процесс как проявление патологической регенерации в полости носа после оперативных вмешательств является достаточно актуальной проблемой современной медицины. Частота спаек в полости носа после внутриносовой хирургии может составлять 19–55 % [1–4]. Такая высокая цифра патологии обусловлена тем, что на фоне текущего посттравматического воспаления основным процессом трансформации слизистой оболочки (СО) является гиперрегенерация. Клиницисту важно знать не только сроки восстановления эпителия полости носа, но и закономерности его репаративной регенерации на месте очага альтерации в динамике, так как этим определяется ведение больного в послеоперационном периоде.

Определенные трудности в клинике возникают при оценке состояния регенерации СО, так как применение прижизненного морфологического исследования эпителия носа у пациентов травматично. Поэтому актуальным остается изучение морфологических особенностей регенерации на

моделях экспериментального ринита у лабораторных животных [5–8].

**Цель исследования** – в экспериментальных условиях оценить эффективность схем лечения, включающих препараты, стимулирующие регенерацию, при травме слизистой оболочки полости носа.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено доклиническое рандомизированное экспериментальное исследование на 480 половозрелых белых крысах-самцах массой 250–300 г после моделирования у них под наркозом экспериментального ринита путем нанесения механической травмы СО [9]. Критерии включения: на момент включения в исследование животные в группах были сопоставимыми по возрасту, полу, массе тела, отсутствию видимой патологии развития и признаков заболеваний. Критерии невключения: в эксперимент не включали животных, вес которых отличался более чем на 50 г, возраста менее 6 месяцев и более 1 года, с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, а также

особи женского пола. Критерии исключения: развитие у животных осложнений после наркоза, нанесение себе дополнительной произвольной травмы и развитие гнойных осложнений нижних дыхательных путей после травмы носа.

Все животные были рандомизированы в шесть групп (рис. 1). Животным экспериментальной группы № 1 ( $n = 80$ ) не проводили противовоспалительное лечение, в экспериментальной группе № 2 ( $n = 80$ ) животным было назначено: амоксициллин внутривенно в суточной дозе 20 мг/кг массы тела животных ежедневно 2 раза в день в течение 5 дней, раствор «Синупрет» внутривенно 3 раза в день в дозе 0,4 мл в сутки в течение 10 дней, орошение носовой полости изотоническим раствором морской соли 2–3 капли в каждую ноздрю 3 раза в день в течение 14 дней, закладывание в нос 1 раз в день 0,5 % гидрокортизоновой мази в течение 10 дней. Группу № 3 составили лабораторные крысы ( $n = 80$ ), которым кроме вышеуказанного лечения вместо мази в течение 14 дней закапывали в нос репарат, – 0,25 % раствор дезоксирибонуклеата натрия («Деринат», ООО «ФЗ Иммунолекс», Россия) по 2 капли 3 раза в день. Животные в группе № 4 ( $n = 80$ ) получали стандартное лечение, местно в полость носа вводили 0,25 % раствор «Дерината» и антиоксидант, – 15 % раствор диметилового эфира 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты («Димефосфон», ОАО «Татхимпрепараты», Россия)

по 2 капли 3 раза в день в течение 7 дней с перерывом между препаратами не менее часа. Животные в группе № 5 ( $n = 80$ ) получали стандартное лечение, к которому с 5-х суток после травмы местно вводили в полость носа 5 % декспантеноловую мазь (ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия) 2 раза в день в течение 10 дней. В группе № 6 ( $n = 80$ ) крысам с 5-х суток после травмы кроме стандартного лечения в нос вводили средство для СО полости носа, содержащее натрия гиалуронат «Олифрин» (Гротекс, ООО, Россия) по 1 впрыскиванию 3 раза в день в течение 10 дней.

В течение всего периода исследования животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТу 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.). Содержание и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986.

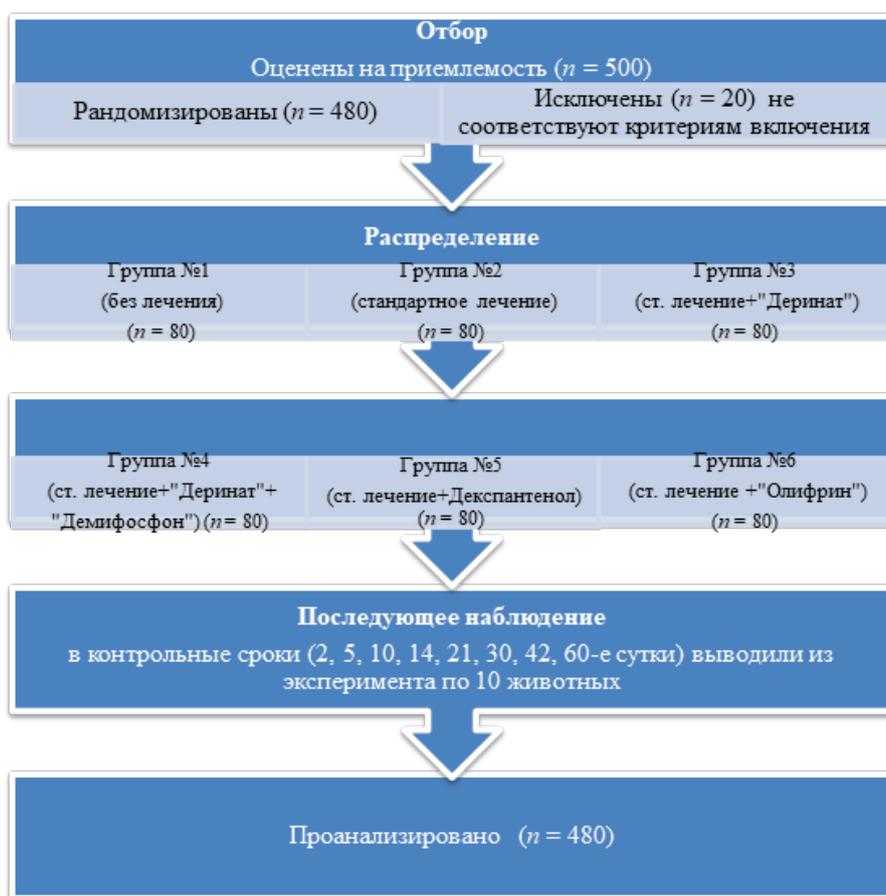


Рис. 1. Дизайн исследования

В соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22 сентября 2010г. животных эвтаназируют помещением в CO<sub>2</sub>-камеру, в условиях постепенного заполнения камеры диоксидом углерода. Данный вид эвтаназии животных сопровождается минимумом боли, страдания и дистресса. Вскрытие носовой полости осуществлялось согласно разработанной методике [10]. Исследование выполнялось на базе лаборатории кафедры физиологии Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки. Соответствие всем этическим требованиям проведенной экспериментальной работы подтверждено заключением комиссии по вопросам биоэтики (протокол № 3 от 09.06.2021 г.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Анализ качественных порядковых данных проводили путем вычисления абсолютных и относительных частот. Различия между параметрами независимых групп определяли с помощью точного критерия Фишера. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

При визуальном осмотре макропрепаратов носовой полости крыс на 2-е сутки после травмы отличий в группах выявлено не было: в полости носа отмечалось мутное геморрагическое отделяемое, сгустки крови, СО перегородки носа была с кровоизлияниями, выраженной инъекцией сосудов, отечна, с геморрагическим экссудатом, определялся линейный дефект носовой перегородки (рис. 2).

На 5-ый день эксперимента в полости носа крыс экспериментальной группы № 1 определялся вязкий слизисто-гнойный секрет, слизистая оболочка

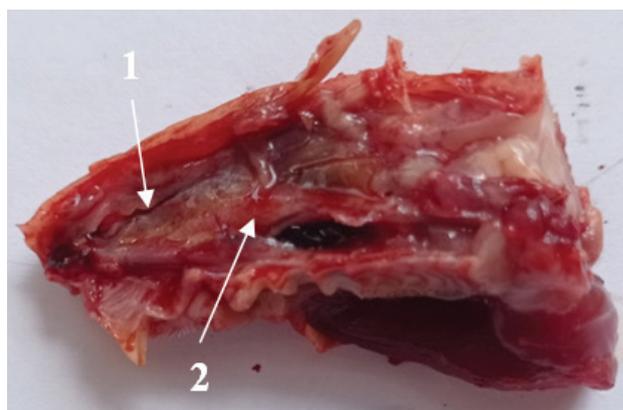


Рис. 2. Макропрепарат носовой перегородки у крыс экспериментальной группы №3 на 2-е сутки после травмы: 1 – линейный дефект; 2 – геморрагический экссудат

перегородки носа была гиперемирована, отечна. В полости носа крыс экспериментальных групп №№ 2–4 отмечалась статистически значимая ( $p \leq 0,05$ ) разница по характеру носового секрета (НС) с экспериментальной группой № 1, где не проводили противовоспалительное лечение: слизистый секрет преобладал над гнойным (рис. 3).

Слизистая оболочка перегородки носа на 5-е сутки во всех экспериментальных группах была гиперемирована, отечна, явления альтерации преобладали над пролиферативными процессами.

На 10-ый день у крыс во всех группах отмечалось затрудненное носовое дыхание, слизистое или слизисто-гнойное отделяемое из носа. Дефект на перегородке носа за счет уменьшения отека выглядел более четким, гиперемия СО уменьшилась, дефект очищался от детрита. Отделяемое из носа у крыс экспериментальной группы № 4 было слизисто-гнойного характера у 3 (30 %) животных, что статистически значимо ( $p = 0,04$ ) меньше, чем в экспериментальной группе № 1 (рис. 3).

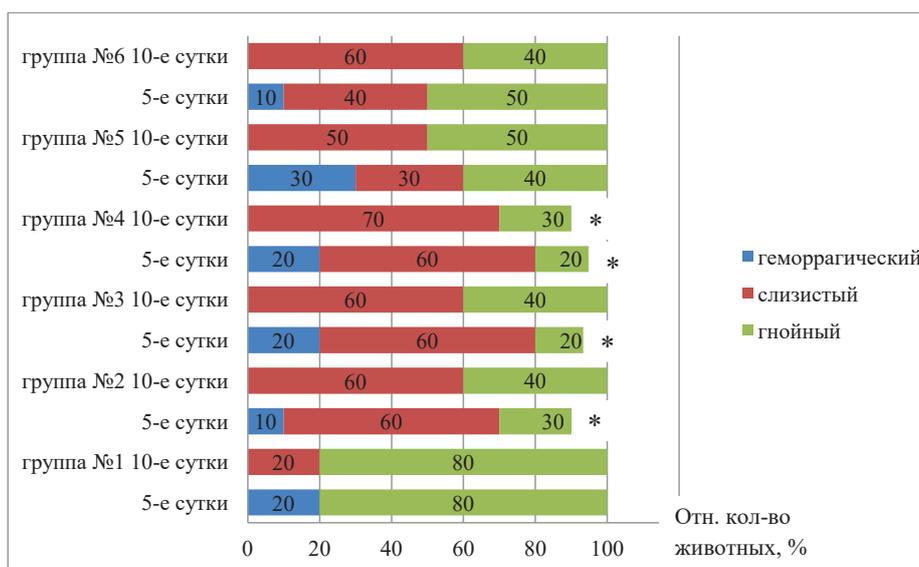


Рис. 3. Характер носового секрета у крыс экспериментальных групп на 5, 10-е сутки эксперимента: \* – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия с экспериментальной группой № 1

В экспериментальных группах № 3 и № 4 уже на этом сроке отмечалось восстановление целостности СО с краев раны у 1 (10%) животного в каждой группе.

На 14-е сутки в полости носа крыс экспериментальной группы № 4 гнойного отделяемого не отмечалось, СО была умеренно отечна, покрыта слизистым секретом, восстановление целостности СО с краев раны у 3 (30 %) животных. В группах №№ 2, 3, 5, 6 также регистрировалась статистически значимая ( $p \leq 0,05$ ) разница по характеру НС с группой № 1: гнойное отделяемое у 2 (20 %) животных в группах №№ 2, 3, 5 и у 1 (10 %) животного в группе №6 против 7 (70 %) животных в группе № 1.

На 21-е сутки воспалительная реакция СО менее выражена ( $p \leq 0,05$ ) в группах №№ 2–6 в сравнении с группой № 1, где не проводилось противовоспалительное лечение. НС в этих группах уже к 21-м суткам у всех 10 (100 %) животных был слизистый, в группе № 1 у 4 (40 %) животных оставался гнойным. В третьей группе уже на 21-е сутки у 1 (10 %) животного произошло почти полное восстановление целостности СО в области дефекта (рис. 4).

На 30-е сутки в группе № 1 в полости носа у 1 (10%) животного отмечалась спайка между перегородкой носа и латеральной стенкой полости носа.

К 30-м суткам в экспериментальной группе № 4 был выявлен статистически значимый ( $p \leq 0,05$ ) результат по восстановлению целостности СО в области дефекта в сравнении с экспериментальной группой № 1 и группами №№ 2, 5, 6 (рис. 5).

На 42-е сутки в группах №№ 3–6, принимавших репаранты, у животных преобладало частичное и полное закрытие дефекта, в то время как в группах №№ 1, 2 отмечалось более длительное заживление дефекта. Спайки были обнаружены в группе № 1 у 2 (20 %) животных, в группах №№ 3 и 5 у 1 (10 %) животного.

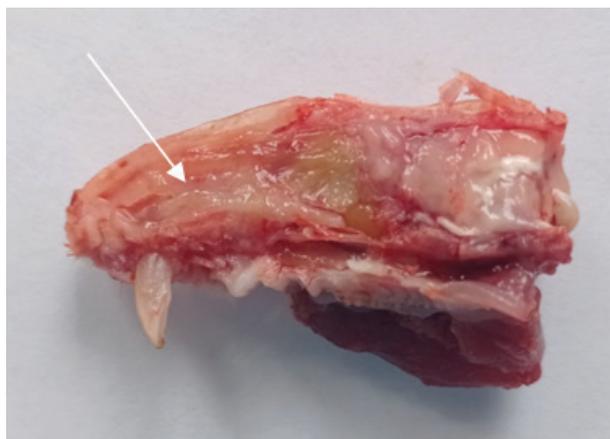


Рис. 4. Макропрепарат носовой перегородки у крысы экспериментальной группы № 3 на 21-е сутки после травмы: стрелкой отмечено частичное восстановление целостности СО в области дефекта носовой перегородки

Через 2 месяца после травмы в группе № 1 у 6 (60 %) животных отмечалось полное закрытие дефекта СО. Спайки с латеральной стенкой полости носа отмечались у 2 (20 %) животных в группах №№ 1, 2. К 60-м суткам полное восстановление целостности СО в области дефекта НП у всех 10 (100 %) крыс было зарегистрировано только в экспериментальной группе № 4.

Спаек в носовой полости крыс групп № 4 и № 6 на всех сроках наблюдения отмечено не было, в отличие от экспериментальных групп № 1, – у 9 из 80 (11,3 %) животных ( $p = 0,002$ ), № 2 – у 4 из 80 (5,0 %) животных ( $p = 0,04$ ). В экспериментальной группе № 3 спаечный процесс был обнаружен у одного (1,3%) животного, в группе № 5 – у двух (2,5%) животных, что также статистически значимо меньше, чем в группе № 1 ( $p \leq 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Процессы заживления кожи и СО ротовой по-

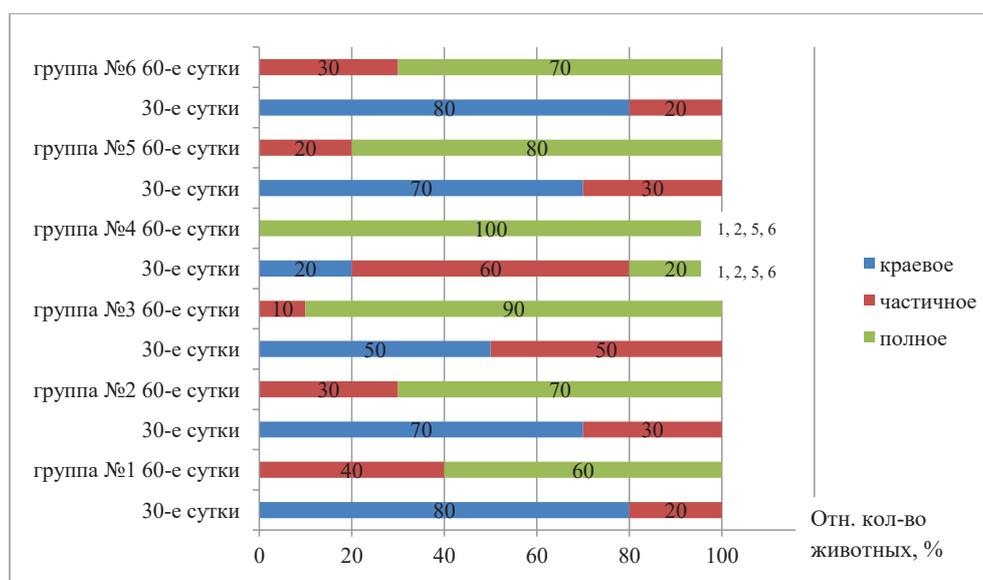


Рис. 5. Характеристика восстановления целостности СО в области раны у крыс экспериментальных групп на 30, 60-е сутки: <sup>1-6</sup> – статистически значимые ( $p \leq 0,05$ ) отличия с экспериментальными группами

лости досконально изучены многими авторами, в то время как регенерации СО носовой полости посвящено не так много работ [12–17]. Клинический интерес вызывает использование регенерационной терапии для коррекции патологической регенерации. R. Kholmuratova с соавт. описывают положительный эффект дексаметазона на заживление ран перегородки носа у крыс: уменьшаются отек, гиперплазия бокаловидных клеток, спаечный процесс [6]. Куи Young Choi с соавт. изучали сроки заживления дефектов на носовой перегородке у кроликов, отмечали почти полное закрытие дефекта к 5-ой неделе и уменьшение спаечного процесса при применении силиконовых сплинтов [18]. Декспантенолсодержащие спреи и мази доказали свою эффективность при лечении поврежденной СО полости носа [19, 20]. Вопрос применения гиалуроновой кислоты остается спорным, так как в одних источниках отмечают ее положительное влияние на регенерацию СО, уменьшение спаек, сухости в носу, в других – не обнаружено статистически значимых отличий с контрольной группой [18, 21–25]. В представленном исследовании при применении натрия гиалуроната спаек в носовой полости не было, но наилучший эффект был выявлен при использовании комбинации антиоксиданта и репаранта: кроме отсутствия спаек отмечалось более раннее восстановление целост-

ности СО в области дефекта. Данный эффект объясним корректирующим патогенетическим влиянием препаратов на все стадии воспалительного процесса. Стимулирующий регенерацию эффект раствора дезоксирибонуклеазы также отмечен и другими авторами: описано безрубцовое восстановление язвенных образований СО при синусите [26].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После травмы СО носовой полости на 2–5-е сутки преобладали процессы альтерации, которые были более выражены в группе, не принимавшей противовоспалительное лечение. Включение препаратов-репарантов в схемы лечения повышает эффективность лечения путем корректирующего влияния на процессы репаративной регенерации.

В группах, где проводили лечение раствором дезоксирибонуклеазы, уже с 10-х суток отмечалось восстановление целостности СО с краев раны. Частота спаек в группе без лечения составила 11,3 %, при использовании препаратов-репарантов в группах отмечалось статистически значимое уменьшение спаечного процесса. Наилучший результат был в группах, где применили комбинацию антиоксиданта и репаранта, а также при использовании натрия гиалуроната.

#### Источник финансирования

Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки при выполнении исследования.

#### Конфликт интересов

У автора статьи отсутствуют конфликты интересов.

#### Этика экспериментального исследования

Исследования соответствовали Принципам надлежащей лабораторной практики, Руководству по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур, Директиве Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных.

**Информированное согласие** не применимо.

#### Funding source

The author states that there is no external funding for the study.

#### Conflicts of interests

The author declares no conflicts of interests.

#### Ethical of experimental research

The research complied with the Principles of Good Laboratory Practice, Guidelines for the Keeping and Care of Laboratory Animals. Regulations on Facilities and Procedures, Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union on animal welfare.

**Informed consent** is not applicable

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Postalci L, Erdim I, Demirgil B et al. Postoperative rhinological complications after microscopic transnasal hypophysectomy. *Turk Neurosurg.* 2017;27(2):182–186. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.15754-15.1>.
2. Свистушкин В.М., Грачев Н.С., Мустафаев Д.М. с соавт. Лазерная хирургия рубцово-обструктивных заболеваний полости носа. *Лазерная медицина.* 2011;15(2):97. Svistushkin VM, Grachev NS, Mustafaev DM et al. Laser surgery for cicatricial obstructive diseases of the nasal cavity. *Laser medicine = Lazernaja medicina.* 2011;15(2):97. (In Russ.).
3. Алексанян Т.А., Осипян А.А., Товмасын А.С. с соавт. Синехии полости носа. *Российская ринология.* 2021;29(4):216–221. <https://doi.org/10.17116/rosrino202129041216>. Alexanyan TA, Osipyany AA, Tovmasyan AS i dr. Adhesions of the nasal cavity. *Russian Rhinology = Rossijskaja rinologija.* 2021;29(4):216–221. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosrino202129041216>.
4. Dolci RL, Miyake MM, Tateno DA et al. Postoperative otorhinolaryngologic complications in transnasal endoscopic surgery to access the skull base. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;83(3):349–355. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.04.020>.
5. Proctor M, Proctor K, Shu XZ et al. Composition of hyaluronan affects wound healing in the rabbit maxillary sinus. *Am J*

- Rhinol.* 2006;20(2):206–211. <https://doi.org/10.1177/194589240602000218>.
6. Khalmuratova R, Kim DW, Jeon SY. Effect of dexamethasone on wound healing of the septal mucosa in the rat. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(3):112–116. <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3595>.
7. Trombitas V, Nagy A, Berce C et al. Effect of cigarette smoke on wound healing of the septal mucosa of the rat. *BioMed Research International.* 2016;1:1–11. <https://doi.org/10.1155/2016/6958597>.
8. Xu J, Zhang Q, Li Zh et al. Astragalus polysaccharides attenuate ovalbumin-induced allergic rhinitis in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NOD2-mediated NF- $\kappa$ B activation. *J Med Food.* 2021;24(1):1–9. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.4750>.
9. Берест И.Е., Тананакина Т.П., Телешова О.В. с соавт. Оценка разработанной модели экспериментального ринита у лабораторных крыс: доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023;30(1):78–87. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>.  
Berest IE, Tananakina TP, Teleshova OV et al. Evaluating the developed model of experimental rhinitis in laboratory rats: pre-clinical experimental randomized study. *Kuban Scientific Medical Bulletin = Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2023;30(1):78–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-78-87>.
10. Берест И.Е., Тананакина Т.П., Телешова О.В. с соавт. Оценка разработанной методики забора мерцательного эпителия носовой перегородки у лабораторных крыс. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2022;2(12):13–20. <https://doi.org/10.29039/2224-6444-2022-12-2-13-20>.  
Berest IE, Tananakina TP, Teleshova OV et al. Estimation of the method of extraction the ciliated epithelium of the nasal septum in laboratory rats. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine = Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny.* 2022;2(12):13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.29039/2224-6444-2022-12-2-13-20>.
11. Дубов В.А. Сравнительное изучение солкосерила, мундизала и перидонтона в лечении заболеваний слизистой оболочки рта. РМЖ. 2000;15:658.  
Dubov VA. Comparative study of solcoseryl, mundizal and peridonton in the treatment of diseases of the oral mucosa. *Russian Medical Journal = RMZh* 2000;15:658. (In Russ.).
12. Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Мяделец Н.Я. Фосфатазопозитивные стволовые клетки кожи крыс при ее посттравматической регенерации в разных условиях нанесения раны. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018;17(3):44–57. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.3.44>.  
Myadelets OD, Lebedeva EI, Myadelets NY. Phosphatase-positive stem cells of rat skin while its posttraumatic regeneration in different conditions of wound inflicting. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University = Vestnik VGMU.* 2018;17(3):44–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.3.44>.
13. Порожский С.В., Фирсова И.В., Порожская А.В., Македонова ЮА. Морфологическая характеристика процесса репаративной регенерации слизистой полости рта при различных способах ее стимуляции. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2019;3:15–20.  
Porojskij SV, Firsova IV, Porojskaja AV, Makedonova JuA. Morphological characteristics of the process of reparative regeneration of the oral mucosa with various methods of its stimulation. *Volgograd Scientific Medical Journal = Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2019;3:15–20. (In Russ.).
14. Беликов А.В., Ермолаева Л.А., Коржевский Д.Э. с соавт. Исследование регенерации слизистой оболочки полости рта после фракционного диодного лазерного воздействия с длиной волны 980 нм. Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2018;18(5):719–726. <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2018-18-5-719-726>.  
Belikov AV, Ermolaeva LA, Korzhevskij DJ et al. Research of oral mucosa regeneration after fractional treatment by diode laser with 980 nm wavelength. *Scientific and Technical Journal of Information Technology, Mechanics and Optics = Nauchno-tehnicheskij vestnik informacionnyh tehnologij, mehaniki i optiki.* 2018;18(5):719–726. (In Russ.). <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2018-18-5-719-726>.
15. Печерский А.В., Печерский В.И., Шпиленя Е.С. с соавт. Рубцевание и регенерация. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015;3:73–81.  
Pecherskij AV, Pecherskij VI, Shpilenja ES et al. Cicatrization and regeneration. *Bulletin of the I.I. Mechnikov North-West State Medical University = Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2015;3:73–81. (In Russ.).
16. Еремина М.Г., Еремин А.В., Елдесбаева Я.С. с соавт. Регенеративные возможности кожи. Саратовский научно-медицинский журнал. 2018;4:738–739.  
Eremina MG, Eremin AV, Eldesbaeva JaS et al. Regenerative capabilities of the skin. *Saratov Scientific Medical Journal = Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2018;4:738–739. (In Russ.).
17. Chen D, Hou Q, Zhong L et al. Bioactive molecules for skin repair and regeneration: progress and perspectives. *Stem Cells Int.* 2019;2019:6789823. <https://doi.org/10.1155/2019/6789823>.
18. Choi KY, Cho SW, Choi J-J et al. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;3(1):17–23. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2017.02.004>.
19. Кунельская Н.Л., Царапкин Г.Ю., Артемьев М.Е. с соавт. Консервативное лечение химического повреждения слизистой оболочки полости носа. Медицинский совет. 2013;3:63–64.  
Kunel'skaja NL, Carapkin GJu, Artem'ev ME et al. Conservative treatment of chemical damage of the nasal mucosa. *Medical Council = Medicinskij sovet.* 2013;3:63–64. (In Russ.).
20. Gouteva I, Shah-Hosseini K, Meiser P. Clinical efficacy of a spray containing hyaluronic acid and dexpanthenol after surgery in the nasal cavity (septoplasty, simple ethmoid sinus surgery, and turbinate surgery). *J Allergy (Cairo).*

2014;2014:635490. <https://doi.org/10.1155/2014/635490>.

21. Belvedere R, Novizio N, Eletto D et al. The procoagulant activity of Emoxilane®: a new appealing therapeutic use in epistaxis of the combination of sodium hyaluronate, silver salt,  $\alpha$ -tocopherol and d-panthenol. *Life (Basel)*. 2021;11(9):992. <https://doi.org/10.3390/life11090992>.

22. Gelardi M, Guglielmi AVN, De Candia N et al. Effect of sodium hyaluronate on mucociliary clearance after functional endoscopic sinus surgery. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013;45(3):103–108.

23. Erdoğan O, İsmi O, Vayisoğlu Y et al. Comparison of saline, hyaluronic acid and xylitol nasal irrigation solutions after endoscopic sinus surgery: a prospective randomized study. *KBB-Forum*. 2023;22(1):057–062.

24. Casale M. New prospectives of Hyaluronic Acid in the upper airway chronic inflammation diseases. *Glob J Oto*. 2015;1(2):555–558. <https://doi.org/10.19080/GJO.2015.01.555558>.

25. Pignataro L, Marchisio P, Ibba T, Torretta S. Topically administered hyaluronic acid in the upper airway: A narrative review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418766739. <https://doi.org/10.1177/2058738418766739>.

26. Будяков С.В. Иммунокорректирующая эффективность Дерината при верхнечелюстном синусите. *Научные ведомости БелГУ*. 2010;22(93):130–136.

Budjakov SV. Immunocorrective efficacy of Derinat in maxillary sinusitis. *Scientific Journal of Belgorod State University = Nauchnye vedomosti BelGU*. 2010;22 (93):130–136. (In Russ.).

#### Сведение об авторе

##### И.Е. Берест

– кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, [i\\_berest@mail.ru](mailto:i_berest@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

Статья поступила в редакцию 26.04.2023; одобрена после рецензирования 17.05.2023; принята к публикации 03.07.2023.

#### Information about the author

##### I.Ye. Berest

– Ph.D. in medicine, Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, [i\\_berest@mail.ru](mailto:i_berest@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1694-341X>

The article was submitted 26.04.2023; approved after reviewing 17.05.2023; accepted for publication 03.07.2023.

## Глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза как маркеры мозговой дисфункции при диабетическом кетоацидозе у подростков

Юрий Витальевич Быков✉

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия  
Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Россия  
✉ [yubykov@gmail.com](mailto:yubykov@gmail.com)

### Аннотация

**Введение.** Диабетический кетоацидоз (ДКА) – наиболее частое и тяжелое острое осложнение сахарного диабета (СД) 1 типа в детском и подростковом возрасте. Оксидативный стресс (ОС) рассматривается как возможное патофизиологическое звено в развитии данного осложнения и как важный триггер при формировании мозговой дисфункции у пациентов с СД 1 типа. **Цель работы** – определить содержание АФ у подростков с СД 1 типа на фоне ДКА и установить связь между концентрацией глутатионпероксидазы (ГП), супероксиддисмутаза (СОД) и мозговой дисфункцией после манифестации ДКА. **Материалы и методы.** Обследовано 52 подростка (средний возраст – (16,7±1,25) лет), из них 26 пациентов с СД 1 типа, осложненным ДКА (группа исследования, длительность заболевания – (6,5±0,46) лет) и 26 условно здоровых подростков (контрольная группа). Уровень когнитивной функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (МКШ). Концентрацию ГП и СОД определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Для оценки различия средних величин применяли критерий Манна – Уитни, корреляционную связь рассчитывали при помощи коэффициента Спирмена. **Результаты.** Показано достоверное снижение когнитивной функции у подростков после перенесенного ДКА по МКШ ( $p = 0,0001$ ). Также на фоне ДКА зафиксированы достоверно меньшие средние показатели как для ГП ( $p = 0,0031$ ), так и для СОД ( $p = 0,0173$ ). Выявлена отрицательная корреляционная связь между низкими показателями МШК и длительностью заболевания, количеством поступлений с ДКА в анамнезе, между низкими показателями ГП и количеством поступлений с ДКА в анамнезе. Обнаружена положительная корреляционная связь между низкими значениями ГП и СОД. **Обсуждение.** У пациентов после манифестации ДКА обнаружено снижение антиоксидантной функции и проявления мозговой дисфункции. Нарушение антиоксидантной функции при ДКА является одним из патофизиологических механизмов формирования когнитивной дисфункции у подростков с СД 1 типа. **Заключение.** Установлена связь между низким содержанием ГП, СОД и снижением когнитивной функции у пациентов с СД 1 типа после манифестации ДКА, что позволяет рассматривать данные маркеры как показатели мозговой дисфункции. **Ключевые слова:** диабетический кетоацидоз, подростки, оксидативный стресс, мозговая дисфункция, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза

**Для цитирования:** Быков Ю.В. Глутатионпероксидаза и супероксиддисмутаза как маркеры мозговой дисфункции при диабетическом кетоацидозе у подростков. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):77–84. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-77-84>

## Glutathione peroxidase and superoxide dismutase as markers of brain dysfunction in adolescents with diabetic ketoacidosis

Yuri V. Bykov✉

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia  
City Children's Clinical Hospital named after G. K. Filippov, Stavropol, Russia  
✉ yubykov@gmail.com

### Abstract

**Introduction** Diabetic ketoacidosis (DKA) is the most prevalent and severe acute complication of type 1 diabetes mellitus (DM) in children and adolescents. Oxidative stress (OS) is viewed on the one hand as a possible pathophysiological element in the development of this complication, and on the other, as an important factor that triggers the development of cerebral insufficiency in patients with type 1 DM. **Aim:** to study the content of antioxidant enzymes in adolescents with type 1 DM in the setting of DKA and determine the correlation between the concentration of glutathione peroxidase (GP) and superoxide dismutase (SOD) and brain dysfunction after the manifestation of DKA. **Materials and methods** The study involved 52 adolescents (mean age – (16.7±1.25) years), of whom 26 were patients with type 1 DM complicated by DKA (study group; duration of disease – (6.5±0.46) years) and 26 were apparently healthy adolescents (control group). Cognitive functioning was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test. Concentration of GP and SOD was assessed in serum samples by ELISA. Mann-Whitney test was used to assess differences between means, and Spearman's coefficient was used to calculate correlations. **Results** Assessment using the MoCA tool showed a statistically significant cognitive decline in adolescents who had an episode of DKA ( $p = 0.0001$ ). Another statistically significant finding in DKA was the lower mean levels of both GP ( $p = 0.0031$ ) and SOD ( $p = 0.0173$ ). Negative correlation was discovered between values obtained in the MoCA test and duration of disease and number of hospital admissions with DKA, and between GP levels and number of admissions with DKA, as reflected in patient history. Positive correlation was discovered between GP and SOD levels and values obtained in the MoCA test. **Discussion** Patients were found to have decreased antioxidant defense, along with brain dysfunction, after the manifestation of DKA. DKA-associated impairment of antioxidant defense is one of the pathophysiological mechanisms underpinning the development of cognitive dysfunction in adolescents with type 1 DM. **Conclusion** GP and SOD can be viewed as markers of DKA-associated brain dysfunction in patients with type 1 DM.

**Keywords:** diabetic ketoacidosis, adolescents, oxidative stress, brain dysfunction, glutathione peroxidase, superoxide dismutase

### For citation:

Bykov YuV. Glutathione peroxidase and superoxide dismutase as markers of brain dysfunction in adolescents with diabetic ketoacidosis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):77–84. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-77-84>

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 1 типа является одним из наиболее распространенных хронических эндокринологических заболеваний в детском и подростковом возрасте [1, 2]. СД 1 типа представляет собой многофакторное аутоиммунное заболевание, характеризующееся разрушением инсулин-продуцирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению регуляции гомеостаза уровня циркулирующей глюкозы [3, 4]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) – наиболее частое острое осложнение СД 1 типа, особенно у детей и подростков [5, 6]. Известно, что ДКА диагностируется почти у каждого второго ребенка с данной эндокринной патологией [7]. ДКА представляет собой сложное нарушение обмена веществ, вызванное абсолютным или относительным снижением эффективной концентрации инсулина, повышении-

ем уровня катехоламинов, кортизола и глюкагона [7, 8]. Несмотря на то что патофизиология этого острого осложнения хорошо изучена, в последние годы появляются новые научные данные о вовлеченности в патогенетические механизмы ДКА – оксидативного стресса (ОС) [9, 10]. Согласно современным представлениям ОС определяется как дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в пользу оксидантов и ведет к нарушению окислительно-восстановительного равновесия [11, 12]. Оксиданты или свободные радикалы в основном представлены активными формами кислорода (АФК) и активными формами азота (АФА), которые в высоких концентрациях вызывают нарушение функции клеток [13]. Для защиты от вредного воздействия свободных радикалов клетки организма вырабатывают антиоксидантные ферменты (АФ), в первую очередь, – супероксиддисмутазу (СОД),

глутатионпероксидазу (ГП), каталазу и другие, которые снижают или полностью ингибируют процесс окисления, тем самым купируя проявления ОС [2]. В последнее время именно ОС рассматривается как важный триггер развития нейродегенеративных заболеваний и когнитивной дисфункции различного генеза, в том числе и при СД [14].

**Цель исследования** – определить содержание АФ у подростков с СД 1 типа на фоне ДКА и установить связь между концентрацией ГП, СОД и когнитивной дисфункцией после перенесенного ДКА.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое сравнительное исследование были включены 52 подростка в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст –  $(16,7 \pm 1,25)$  лет), из них 22 мальчика (42,4 %) и 30 девочек (57,6 %). I группу (группа исследования) составили 26 подростков с СД 1 типа, осложненным ДКА, из них 10 мальчиков (38,4 %) и 16 девочек (61,6 %). Другие 26 подростков без СД 1 типа составили II группу (контрольная группа): 12 мальчиков (46,1 %) и 14 девочек (53,9 %). Все подростки, вошедшие в группу исследования, были госпитализированы в круглосуточном режиме в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ) в связи с тяжелым состоянием на фоне ДКА. Клинические проявления ДКА включали: сухость кожных покровов и слизистых, тошноту и рвоту, боли в животе, тахикардию, тахипноэ, запах ацетона изо рта, выраженный астенический синдром. Средний уровень гипергликемии в I группе в первые сутки при поступлении составил  $(16,8 \pm 0,43)$  ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) –  $(8,9 \pm 0,22)$  %. При экстренной госпитализации в клинику подросткам из группы исследования была оказана неотложная помощь согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [15], которая включала: инсулинотерапию внутривенно, инфузионную терапию, гепатопротекторы, сорбенты, щелочное питье и клизмы. Все дети из группы исследования были проконсультированы эндокринологом, окулистом, неврологом и педиатром. Согласно дополнительным анамнестическим данным было выявлено, что длительность СД 1 типа в I группе составила –  $6,5 \pm 0,46$  лет, а среднее количество госпитализаций в ПРИТ с проявлениями ДКА в анамнезе, – 4 [3–5] раз.

Критерии включения в группу I:

- диагноз СД 1 типа, подтвержденный клинико-лабораторными критериями (среднесуточная гипергликемия –  $(16,8 \pm 0,43)$  ммоль/л, HbA1c –  $(8,98 \pm 0,22)$  %);

- хроническое течение СД 1 типа (длительность заболевания от 1 года и выше);

- наличие ДКА как острого осложнения СД 1 типа;

- возраст пациентов – от 14 до 18 лет;

Критерии исключения из группы I:

- наличие впервые выявленной формы СД 1

типа с проявлениями ДКА;

- наличие любой сопутствующей неврологической или психиатрической патологии;

- наличие любой хронической патологии, в стадии обострения;

- возраст пациентов менее 14 лет;

- отказ родителей или их законных представителей от участия в исследовании.

Критерии включения в группу II:

- отсутствие сопутствующих хронических соматических и эндокринных (в том числе СД) заболеваний;

- возраст подростков от 14 до 18 лет.

Критерии исключения из группы II:

- наличие сопутствующей неврологической или психиатрической патологии;

- наличие любой хронической патологии, в стадии обострения;

- возраст пациентов младше 14 лет;

- отказ родителей или их законных представителей от участия в исследовании.

Контрольную группу составили подростки, госпитализированные на плановое малое оперативное вмешательство (грыжесечение) в хирургическое отделение.

Уровень когнитивной функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (МКШ) [16] в утренние часы, при помощи заполнения специального опросника. МКШ оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Опросник представляет собой односторонний тест из 30 пунктов (1 пункт = 1 балл). Согласно общепринятым рекомендациям оценку в 26 баллов и более считали нормой [16]. Подростков из группы исследования оценивали по МКШ при стабилизации состояния по СД 1 типа (купирование ДКА), при переводе из ПРИТ в эндокринологическое отделение (на 3–4 сутки пребывания в стационаре). Подростков из контрольной группы по МКШ тестировали в день планового поступления в стационар до проведения хирургического вмешательства.

Пробы венозной крови на концентрацию АФ (ГП и СОД) брали всем подросткам при поступлении в стационар. Детям из I группы забор крови проводили в круглосуточном режиме при экстренной госпитализации, детям из II группы (контроль) – в утренние часы в день планового поступления в клинику. Анализ показателей проводился при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Cloud – Clone Corp (США). При определении концентрации маркеров АФ применялись общепринятые методики, которые основаны на конкурентном ИФА с моноклональными антителами, специфичными к определяемым антигенам [26]. За показатели «условной нормы» принимали средние показатели маркеров АФ у подростков из контрольной группы.

Уровни ГП определялись в Ng/ml, СОД – в Pg/ml.

Родители или официальные представители подростков оформляли добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Соответствие международному исследованию (в том числе Хельсинкской декларации в редакции 2013 года) и российскому законодательству об этических и правовых принципах проведения научных исследований с участием человека было подтверждено решением локального этического комитета Ставропольского Государственного медицинского Университета (протокол от 17.06.2021 № 100).

Обработку данных проводили с использованием статистического программного пакета STATISTICA 10.0 (США). С помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка оценивали нормальность распределения и в зависимости от распределения (параметрическое или непараметрическое), средние данные были представлены в виде среднего арифметического и ошибки средней ( $M \pm m$ ) или в виде медианы и межквартильного размаха (Me [25–75%]). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна – Уитни. С учетом непараметрического распределения, для изучения взаимосвязей между исследуемыми признаками, рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Уровень статистической значимости ( $p$ -value) был принят за  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Анализ средних баллов по МКШ показал, что пациенты с СД 1 типа после перенесенного ДКА имели достоверное снижение когнитивной функции по сравнению с условно здоровыми подростками (табл. 1). У подростков с СД 1 типа после манифестации ДКА имели место проявления мозговой дисфункции.

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей по МКШ у пациентов с ДКА и здоровых детей

Признак	Me (Q 25-75%)		p
	Группа I, n = 26	Группа II, n = 26	
МКШ, баллы	22 [21-24]	29 [28-30]	0,0001

При оценке средних показателей АФ было выявлено, что у пациентов с СД 1 типа на фоне ДКА были зафиксированы достоверно меньшие средние показатели ГП и СОД (табл. 2). Следовательно, можно говорить о снижении антиоксидантной функции, как проявление ОС, у пациентов с СД 1 типа после манифестации ДКА.

Таблица 2

Средние показатели маркеров АФ у пациентов с СД 1 типа и условно здоровых подростков

Признак	Me (Q 25-75%)		p
	Группа I, n = 26	Группа II, n = 26	
ГП, Ng/ml	45,24 [40,39–70,32]	86,90 [68,32–145,80]	0,0031
СОД, Pg/m	12182,5 [10712,5–19935,0]	17782,5 [15520,0–20480,0]	0,0173

Корреляционный анализ по Спирмену у детей с ДКА на фоне хронического течения СД 1 типа показал, что между некоторыми исследуемыми признаками, которые мы опишем ниже, имеется достоверная корреляционная связь. Так, выявлена отрицательная высокая достоверная связь между низкими значениями МШК и длительностью заболевания, а также количеством поступлений с ДКА в анамнезе (табл. 3). То есть можно говорить о том, что с увеличением длительности заболевания и количества экстренных поступлений с ДКА в анамнезе у пациентов с СД 1 типа нарастает когнитивный дефицит. Положительная корреляционная связь отмечена между средними показателями HbA1c, длительностью заболевания и количеством декомпенсаций в анамнезе, что указывает на то факт, что по ходу течения СД 1 типа показатели HbA1c нарастают (табл. 3). Умеренная отрицательная корреляционная связь была выявлена между низкими средними показателями ГП и количеством поступлений у подростков с ДКА в анамнезе, соответственно общее количество эпизодов декомпенсации на фоне течения СД 1 типа может негативно сказываться на активности данного фермента. С другой стороны, выявлена высокая положительная корреляционная связь между низкими показателями ГП и МШК, что говорит о том, что у пациентов с ДКА на фоне снижения когнитивной функции параллельно снижается и активность ГП. Также заметная положительная корреляционная связь была выявлена между низкими средними показателями ГП и СОД, что указывает на взаимосвязь между одновременным снижением двух исследуемых АФ. Заметная отрицательная корреляционная связь была зафиксирована у пациентов с ДКА между низкими значениями СОД, длительностью заболевания, а также количеством поступлений с ДКА в анамнезе, что может указывать на тот факт, что у пациентов с хроническим течением заболевания, а также частыми ДКА в анамнезе имеется тенденция к снижению данного АФ. И, наконец, положительная высокая корреляционная связь между низкими значениями СОД и МШК говорит о том, что на фоне снижения СОД параллельно снижается и когнитивная функция (табл. 3).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты данного исследования показали наличие выраженного когнитивного дефицита и параллельное снижение АФ у пациентов с хроническим течением СД 1 типа после перенесенного ДКА. Известно, что ДКА активирует процессы ОС, стимулирует выработку митохондриальных АФК, что вызывает последующую резистентность к инсулину [17]. С другой стороны, ОС на фоне ДКА вызывает дисфункцию β-клеток поджелудочной железы, которая индуцирует высвобождение гормонов, противодействующих инсулину (глюкагон, кортизол и гормон роста), что приводит к усилению печеночного глюконеогенеза и еще более вы-

Корреляция по Спирмену ( $r_s$ ) между изучаемыми признаками у пациентов с ДКА на фоне хронического течения заболевания ( $n = 26$ )

Показатель	Возраст	Длительность заболевания	Количество поступлений с ДКА в анамнезе	Глюкоза	HbA1c	Баллы по МШК	ГП	СОД
Возраст	1,000	0,281 $p = 0,164$	0,145 $p = 0,477$	0,071 $p = 0,727$	0,125 $p = 0,539$	-0,227 $p = 0,263$	-0,158 $p = 0,438$	-0,162 $p = 0,428$
Длительность заболевания	0,281 $p = 0,164$	1,000	0,783 $p = 0,000$	0,265 $p = 0,190$	0,578 $p = 0,001$	-0,735 $p = 0,000$	-0,369 $p = 0,063$	-0,620 $p = 0,000$
Количество поступлений с ДКА в анамнезе	0,145 $p = 0,477$	0,783 $p = 0,000$	1,000	0,147 $p = 0,471$	0,574 $p = 0,002$	-0,769 $p = 0,000$	-0,481 $p = 0,012$	-0,578 $p = 0,001$
Глюкоза	0,071 $p = 0,727$	0,265 $p = 0,190$	0,147 $p = 0,471$	1,000	0,335 $p = 0,094$	-0,173 $p = 0,397$	-0,003 $p = 0,988$	-0,141 $p = 0,489$
HbA1c	0,125 $p = 0,539$	0,578 $p = 0,001$	0,574 $p = 0,002$	0,335 $p = 0,094$	1,000	-0,363 $p = 0,067$	-0,189 $p = 0,354$	-0,349 $p = 0,080$
МШК	-0,227 $p = 0,263$	0,735 $p = 0,000$	0,769 $p = 0,000$	-0,173 $p = 0,397$	-0,363 $p = 0,067$	1,000	0,743 $p = 0,000$	0,846 $p = 0,000$
ГП	-0,158 $p = 0,438$	-0,369 $p = 0,063$	-0,481 $p = 0,012$	-0,003 $p = 0,988$	-0,189 $p = 0,354$	0,743 $p = 0,000$	1,000	0,521 $p = 0,001$
СОД	-0,162 $p = 0,428$	-0,620 $p = 0,000$	-0,578 $p = 0,001$	-0,141 $p = 0,489$	-0,349 $p = 0,080$	0,846 $p = 0,000$	0,521 $p = 0,006$	1,000

раженной гипергликемии [18].

ОС является провоцирующим фактором церебральной недостаточности на фоне СД, в том числе и при СД 1 типа в детском возрасте [19, 20]. ОС приводит к снижению метаболизма глюкозы в головном мозге и способствует дисфункции нейронов и синапсов, что приводит к когнитивной дисфункции [21, 22].

ГП является одним из самых активных и широко представленным в организме АФ [23]. ГП использует глутатион в качестве субстрата для катализа перекиси водорода, перекиси липидов и пероксинитрита, тем самым ингибируя внутриклеточный ОС [23]. ГП защищает клеточные белки и мембраны от окислительного повреждения, в том числе и при СД [24]. СОД – универсальный антиоксидантный фермент организма, который контролирует уровни АФК/АФА, тем самым ограничивая потенциальную токсичность данных свободных радикалов [25]. СОД обеспечивает первую линию защиты от повреждения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы от ОС [25].

Обнаруженные нами когнитивные нарушения после манифестации ДКА были отмечены и другими авторами у пациентов детского, а также подросткового возраста [26, 27]. Так, выявленная отрицательная динамика мозговой функции после ДКА при наличии частых декомпенсаций в анамнезе, а также связанная с длительностью заболевания, совпадает с результатами S. Ghetti с соавт., которые указывают на увеличение когнитивных нарушений после перенесенного ДКА, которые нарастают при повторных эпизодах данного осложнения у детей в возрасте от 6 до 18 лет [26]. F.J. Sameroff с соавт. показали наличие «незначительных нару-

шений в психического статусе» (по Краткой шкале оценки психического статуса) между 48 часами и 5 днями после эпизода ДКА у детей в возрасте 6–18 лет [27]. С учетом того, что в данное исследование были включены дети более младшего возраста, а также применением иной оценочной шкалы (Краткой шкалы оценки психического статуса) достаточно сложно экстраполировать эти данные с полученными нами результатами, где когнитивный дефицит примерно в этот же временной промежуток у подростков после манифестации ДКА был выражен гораздо в большей степени и определялся по другой методике (МКШ). Исследовательских работ с использованием МКШ при оценке мозговой дисфункции у детей и подростков после перенесенного ДКА в научной литературе обнаружено не было, это позволяет предположить, что данная методика при диагностике когнитивного дефицита у данного контингента пациентов была использована нами впервые.

Идея измерения уровня и активности АФ (в том числе за счет измерения концентрации ГП и СОД) у детей с СД 1 типа не нова и была использована во многих исследованиях [28–31]. Например, в исследовании Л.А. Литвиненко с соавт. показано, что у детей с впервые выявленной формой СД 1 типа имелась тенденция к снижению активности СОД эритроцитов, в то время как в группе детей на этапе с компенсированным уровнем глюкозы она была выше, даже по сравнению с контролем [29]. В работе Л.Н. Щербачевой с соавт. также обнаружено увеличение активности СОД и ГП в эритроцитах детей с СД 1 типа на стадии с удовлетворительным контролем глюкозы, что, по мнению авторов, имело компенсаторный характер [30]. Однако в

зарубежных исследованиях отмечалось снижение ГП и СОД у детей с СД 1 типа без ДКА [28]. Так, A. Likidilid с соавт. отмечают, что снижение активности ГП у детей с данной эндокринопатией может быть связано с более высокой скоростью потребления глутатиона под действием инсулина, что приводит к уменьшению рециркуляции ГП [31]. Таким образом, данные об активности ГП и СОД у детей с СД 1 типа имеют неоднозначные результаты и в основном проводились на этапах заболевания, не осложненного ДКА.

Если говорить об анализе уровня АФ (ГП и СОД) после перенесенного ДКА, то имеются единичные работы 30-летней давности, где показано снижение концентрации ГП и СОД на фоне СД 1 типа при данном осложнении [32]. Однако данная работа была проведена у взрослых пациентов с данной эндокринопатией, к тому же при достаточной малой выборке ( $n = 16$ ). Можно сделать вывод, что анализ данных ферментов у подростков после манифестации ДКА до настоящего момента не проводился.

Новыми и важными аспектами данного исследования является обнаружение наличия достоверной корреляционной связи между снижением функции АФ и выявленного когнитивного дефицита, что, по-видимому, у подростков с СД 1 типа и ДКА ранее не исследовалось.

Таким образом, нами впервые показано, что у подростков с СД 1 типа, после манифестации ДКА имеется снижение АФ и параллельное нарушение когнитивной функции. Это подтверждает гипотезу о том, что проявления ОС (в данном случае за счет снижения ГП и СОД) могут быть существенным триггером в развитии когнитивного дефицита на фоне СД 1 типа [19].

Следовательно, полученные нами результаты позволяют предположить, что нарушение анти-

оксидантной функции после манифестации ДКА является одним из патофизиологических механизмов формирования церебральной недостаточности у подростков с СД 1 типа. Причем выраженность нарушения антиоксидантной функции напрямую связана с длительностью заболевания и частотой декомпенсаций в анамнезе. Внедрение в диагностический арсенал при ДКА, определение уровней ГП и СОД позволит своевременно выявлять проявления ОС, а тестирование по МКШ позволит находить и фиксировать когнитивный дефицит. С учетом выявленной взаимосвязи между низким содержанием АФ и когнитивным дефицитом можно предположить, что своевременно назначенная антиоксидантная терапия в рамках ДКА позволит предотвратить мозговую дисфункцию.

Однако выводы данного исследования имеют предварительный характер. Эта работа имела определенные ограничения, а именно открытый дизайн исследования, отсутствие методик ослепления и рандомизации. Необходимы дальнейшие исследования в данной области с применением более строгих критериев доказательной медицины.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено низкое содержание ГП и СОД у пациентов с СД 1 типа после манифестации ДКА, которые можно рассматривать как маркеры мозговой дисфункции. Обнаружено снижение когнитивной дисфункции, которое коррелировало с низкими показателями ГП и СОД. Максимально ранняя диагностика церебральной недостаточности за счет определения ГП, СОД и дополнительного назначения антиоксидантной терапии может снизить риск формирования и прогрессирования церебральной недостаточности у пациентов с СД 1 типа, что существенно повысит их качество жизни.

#### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Информированное согласие** получено у всех участников исследования.

#### Conflicts of interests

The author declare no conflicts of interests.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

#### Ethics approval

The study complies is approved by the local ethics committee

**Informed consent** was obtained from all study participants.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Dovi KS, Bajinka O, Conteh I. Evidence and possible mechanisms of probiotics in the management of type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21(1):1081–1094. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01006-2>.
2. Grabia M, Socha K, Soroczyńska J et al. Determinants related to oxidative stress parameters in pediatric patients with Type 1 diabetes mellitus. *Nutrients.* 2023;15(9):2084. <https://doi.org/10.3390/nu15092084>.
3. Qi X, Lu XT, Sun XH et al. The regulatory effect of total flavonoids of *Sedum aizoon* L. on oxidative stress in type 1 diabetic mice. *Curr Res Food Sci.* 2022;5:1140–1147. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.06.010>.
4. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2022;46:S19–S40.

5. Otal Y, Kahraman FA, Haydar FG et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis as oxidative stress marker in diabetic ketoacidosis. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):743–748. <https://doi.org/10.3906/sag-1904-55>
6. Frontino G, Di Tonno R, Castorani V et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in children with diabetic ketoacidosis: case report and review of literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:900325. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.900325>
7. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. *Забайкальский медицинский вестник.* 2021;2;85–95.  
Bykov YuV. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin.* 2021;2;85–95. (In Russ.).
8. Aldhaefi M, Aldardeer NF, Alkhani N et al. Updates in the Management of Hyperglycemic Crisis. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022;2:820728. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2021.820728>.
9. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL et al. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>.
10. Hoffman WH, Whelan SA, Lee N. Tryptophan, kynurenine pathway, and diabetic ketoacidosis in type 1 diabetes. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254116>.
11. Sies H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants (Basel).* 2020;9:852. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>.
12. Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RMD. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):517. <https://doi.org/10.3390/antiox12020517>.
13. Bourgonje AR, Feelisch M, Faber KN et al. Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med.* 2020;26:1034–1046. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.06.00>.
14. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2021;107:86–95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014>.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Москва. 2021;10.  
Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov. Moscow. 2021;10. (In Russ.).
16. Vásquez KA, Valverde EM, Aguilar DV et al. Montreal Cognitive Assessment scale in patients with Parkinson Disease with normal scores in the Mini-Mental State Examination. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(1):78-81. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-010008>.
17. Li J, Shen X. Leptin concentration and oxidative stress in diabetic ketoacidosis. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(10):e13006. <https://doi.org/10.1111/eci.13006>.
18. Murunga AN, Owira PMO. Diabetic ketoacidosis: an overlooked child killer in sub-Saharan Africa? *Trop Med Int Health.* 2013;18(11):1357–1364. <https://doi.org/10.1111/tmi.12195>.
19. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы. Современные проблемы науки и образования. 2022;6(2):39.  
Bykov YuV. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological mechanisms. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education.* 2022;6(2):39. (In Russ.).
20. Morella IM, Brambilla R, Morè L. Emerging roles of brain metabolism in cognitive impairment and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;142:104892. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104892>.
21. Li H, Ren J, Li Y et al. Oxidative stress: The nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1134025. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1134025>.
22. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 2016;100:108–122. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200>.
23. Zhao Y, Wang H, Zhou J, Shao Q. Glutathione Peroxidase GPX1 and Its Dichotomous Roles in Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(10):2560. <https://doi.org/10.3390/cancers14102560>.
24. Mohammedi K, Patente TA, Bellili-Muñoz N et al. Glutathione peroxidase-1 gene (GPX1) variants, oxidative stress and risk of kidney complications in people with type 1 diabetes. *Metabolism.* 2016;65(2):12–19. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.004>
25. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress – A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016;24(5):547–553. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>.
26. Ghatti S, Kuppermann N, Rewers A et al. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed Type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2768–2775. <https://doi.org/10.2337/dc20-0187>.
27. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1554–1562. <https://doi.org/10.2337/dc13-1904>.
28. Varvarovská J, Racek J, Stozický F et al. Parameters of oxidative stress in children with Type 1 diabetes mellitus and their relatives. *J Diabetes Complications.* 2003;17(1):7–10. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(01\)00228-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(01)00228-8).
29. Литвиненко Л.А., Чайка Н.А., Данилова Л.А. Особенности антиоксидантного статуса у детей с сахарным диабетом. *Медицина: теория и практика* 2019;4(S):315–316.  
Litvinenko LA, Chaika NA, Danilova LA. Features of the antioxidant status in children with diabetes mellitus. *Medicina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice* 2019;4(S):315–316. (In Russ.).
30. Щербачева Л.Н., Лебедев Н.Б., Князева А.П., с соавт. Активность ферментов антиоксидантной защиты при инсулинзависимом сахарном диабете у детей. *Проблемы эндокринологии* 1994;(5):7–9.

Shcherbacheva LN, Lebedev NB, Knyazeva AP et al. Activity of antioxidant protection enzymes in insulin-dependent diabetes mellitus in children. *Problemy endokrinologii = Problems of endocrinology*. 1994;(5):7–9. (In Russ.).

31. Likidilid A, Patchanans N, Poldee S, Peerapatdit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(9):1759–1767.

32. Faure P, Corticelli P, Richard MJ et al. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy. *Clin Chem*. 1993;39(5):789–793.

#### Сведение об авторе

Ю.В. Быков

– кандидат медицинских наук,

yubykov@gmail.com,

<https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

#### Information about the author

**Yuri V. Bykov**

– Ph.D. in medicine,

yubykov@gmail.com,

<https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Статья поступила в редакцию 05.06.2023;  
одобрена после рецензирования 19.06.2023;  
принята к публикации 03.07.2023.

The article was submitted 05.06.2023; approved  
after reviewing 19.06.2023; accepted for publication  
03.07.2023.



## Combination of known methods of bone autoplasty in Hartofilakidis grade 2 dysplastic hip arthroplasty in a patient with severe associated pathology

Vladimir A. Nazarov, Konstantin V. Zakrevsky, Levon V. Sogomonyan✉

<sup>1,2,3</sup> First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Russia

<sup>1,2</sup> City Hospital of the Holy Martyr Elizabeth, St. Petersburg, Russia

✉ levonsogomonyan@mail.ru

### Abstract

**Introduction** Hip dysplasia is a current problem that requires a special approach for surgical treatment. The Crowe and Hartofilakidis classifications, which include grade 3 and 4 dysplasia respectively, are widely used. There are various methods for increasing the surface of the acetabulum: osteoclase of the medial wall, grafting with volumetric bone grafts and impaction grafting with bone chips. There are no definite recommendations that prescribe the surgical technique in any given clinical and radiological case. Therefore, the choice of acetabular grafting is individual and variable for each patient with hip dysplasia. **The aim of the work** was to evaluate the treatment of patients with stage 3 coxarthrosis combined with Hartofilakidis dysplasia degree I–II after total hip replacement using bone autoplasty with crumb and/or bone graft volume from the resected femoral head, using the patient with haemophilia and concomitant pathology of the musculoskeletal system as an example. **Materials and Methods** Patient with Hartofilakidis hip dysplasia grade II with a history of right hip arthroplasty, haemophilia, multiple soft tissue mobilisations associated with joint contractures of the upper and lower extremities. Harris Scale score – 19. **Results** Endoprosthesis of the left hip joint with combined acetabular roof plasty with a femoral head graft and bone shavings was performed. Six months later, the patient had increased range of motion, improved the biological axis of the limb, and residual shortening – 1.4 cm (due to deforming knee arthrosis). The prosthesis is stable. The method of plastic grafting with a bone graft showed a 100 % survival rate of the endoprosthesis, a decrease in pain and an increase in the function of the joint. **Discussion** In this study, patients were followed up for five years. In similar studies, the time range was 10 years, at which point the survival rate of the arthroplasty decreased. The present case showed a good result because of its complexity due to concomitant pathology. In order to draw accurate conclusions, more such surgeries and follow-ups over a period of 10 years should be performed. **Conclusion** Bone grafting makes it possible to effectively replace acetabular defects without excessive medialisation and to improve the degree of prosthetic coverage while preserving the native bone mass.

**Keywords:** coxarthrosis, autografting, bone graft, volumetric bone graft, hip arthroplasty

### For citation:

Nazarov VA, Zakrevsky KV, Sogomonyan LV. Combination of known methods of bone autoplasty in Hartofilakidis grade 2 dysplastic hip arthroplasty in a patient with severe associated pathology. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):85–91. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-85-91>

### ВВЕДЕНИЕ

Дисплазия тазобедренного сустава (ТБС) является частой причиной развития вторичного артроза, который может привести к дальнейшему эндопротезированию сустава. В среднем распространенность дисплазии ТБС среди населения 1–2 случая на 1000 человек, а при целенаправленном скрининге – 5–30 случаев на 1000 человек. Дисплазия ТБС наблюдается у 20–40% пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава [1].

При дисплазии ТБС вертлужная впадина часто меньше, чем при первичных артрозах в связи с подвывихом/смещением головки, что не позволяет вертлужной впадине сформироваться должным образом. Это нужно учитывать при предоперационной подготовке, подбирая вертлужный компонент эндопротеза (обычно в диапазоне 38–52 мм

[2, 3, 4].

Широкое распространение получили классификации дисплазий ТБС по Crowe и Hartofilakidis (1988). J.F. Crowe описал систему классификации от I степени до IV, демонстрирующую процент подвывиха бедренной кости от вертлужной впадины. Метод G. Hartofilakidis классифицирует дисплазию на типы А, В и С при описании, как изменений вертлужной впадины, так и подвывиха бедренной кости при диспластическом тазобедренном суставе [3, 5, 6].

Дефектная костная архитектура вокруг вертлужной впадины может быть обнаружена сверху, спереди или сзади. Чаще всего эти дефекты имеют локализацию с задне-верхней стороны вертлужной впадины. Пациенты с дисплазией Crowe III–IV обычно имеют дефицит верхней или передне-верх-

ней части [4, 6].

Описывают различные методы для увеличения поверхности вертлужной впадины: перелом медиальной стенки, пластика объемным костным трансплантатом и импактную пластику костной крошкой. Все эти методы исследуют не первый год, и у каждого из них есть свои плюсы и минусы. Клинических рекомендаций, предписывающих точные действия хирурга в том или ином клинико-рентгенологическом случае, нет. Хирург сталкивается со сложностью выбора пластики костного дефекта для каждого пациента с дисплазией ТБС [6, 7].

**Цель работы** – на примере лечения пациента с гемофилией и сопутствующей патологией опорно-двигательной системы оценить лечение пациентов с коксартрозом 3 стадии в сочетании с дисплазией I-II степени по Hartofilakidis после тотального эндопротезирования с использованием костной аутопластики крошкой и (или) объемным костным трансплантатом из резецированной головки бедренной кости.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент с дисплазией тазобедренного сустава II степени по Hartofilakidis и эндопротезированием правого сустава в анамнезе, гемофилией, множе-

ством мобилизирующих операций на мягких тканях, связанных с контрактурами суставов верхних и нижних конечностей, в том числе коленных и тазобедренных (рис. 1 и 2). Разница длин конечностей составляла 4 см (укорочение левой конечности за счет бедренной кости и деформирующего артроза коленного сустава 3 ст.). Оценка по шкале Харриса – 19 баллов.



Рис. 1. Рентгенография тазобедренных суставов в прямой проекции



Рис. 2. Фото пациента до операции

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено эндопротезирование левого тазобедренного сустава с совмещенной пластикой крыши вертлужной впадины объемным трансплантатом из головки бедренной кости и костной стружкой. Выполнен переднелатеральный доступ к суставу, послонный доступ к капсуле сустава, Т-образное рассечение капсулы сустава. Остеотомия шейки бедренной кости, головка с шейкой единым блоком извлечены из впадины. Из удаленной головки был сформирован полулунный формы трансплантат, установлен в задневерхней части впадины и фиксирован двумя кортикальными винтами 2,5×35 мм (рис. 2).

Впадина обработана фрезами до 48 размера. Из оставшейся части головки бедренной кости фрезами добыта костная стружка, которой было укреплено дно вертлужной впадины (рис. 3).

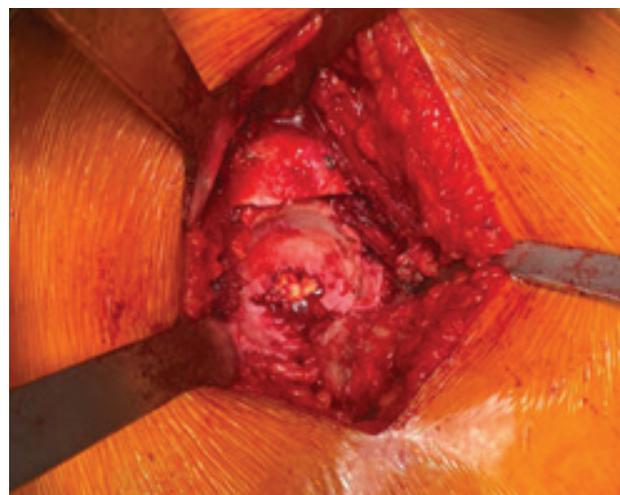


Рис. 2. Фиксация объемного костного трансплантата

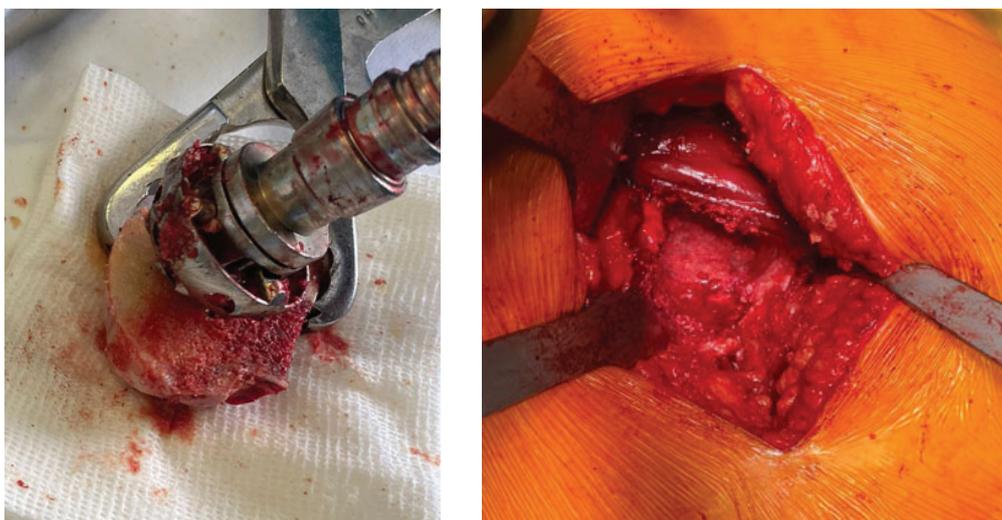


Рис. 3. Пластика дна вертлужной впадины костной крошкой

Затем был имплантирован вертлужный компонент Trilogy – 50 мм, укреплен винтом Bone Screw Self Tapping 6,5×30 мм и пластиковый вкладыш 28 мм. Оставшейся костной крошкой были укреплены объемный трансплантат и вертлужный компонент (рис. 4).



Рис. 4. Пластика костной крошкой вертлужной впадины после установки пластикового вкладыша

Достигнута хорошая первичная фиксация и в будущем оптимизировано формирование упорядоченной трабекулярной структуры вокруг имплантата вертлужной впадины. Выполнен рентгенконтроль в первые сутки после операции, через три и шесть месяцев после операции (рис. 5 и 6). У пациента увеличен объем движений, улучшена биологическая ось конечности, остаточное укорочение – 1,4 см (за счет деформирующего артроза коленного сустава). Протез стабилен. Оценка по шкале Харриса составила 85 баллов.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Долгосрочная выживаемость при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава в це-

лом достигает от 70 до 90 % через 10 лет. Тем не менее, выживаемость имплантатов у более молодых пациентов ниже. Вероятно, это связано с большим износом и нагрузками на сустав в трудоспособном возрасте [8–10].

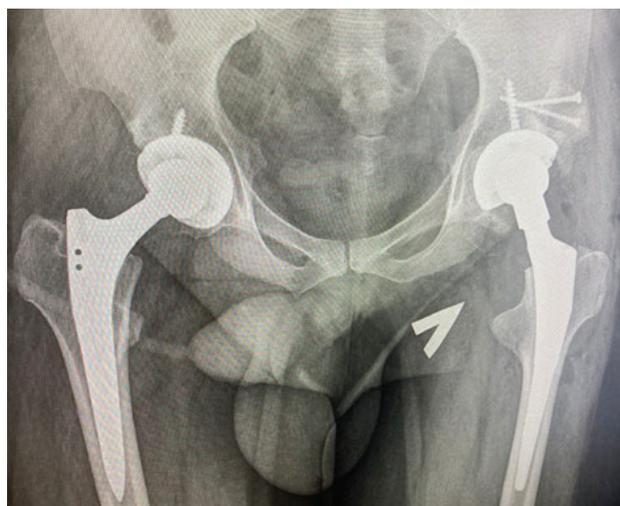


Рис. 5. Рентген-контроль после операции

Использование удаленной головки бедренной кости в качестве ауто трансплантата у большинства авторов показало хорошие результаты с 10-летней выживаемостью, – 94 %. Но некоторые исследователи сообщают о высоких показателях резорбции ауто трансплантата, коллапса костного трансплантата и расшатывания трансплантата в месте его закрепления. Причем показатели у разных авторов могут довольно сильно отличаться. К примеру, Mulroy и Harris сообщили о выходе из строя 46 % их цементированных серий через 11,8 лет [11]. По сравнению с частотой неудач, описанной Mulroy и Harris, Morsi с соавт. наблюдали в течение 6,6 лет выживаемость в 94 % случаев, хотя они также сообщили о легкой или умеренной резорбции (69 %) из их 16 бесцементных серий [12]. Spanghel с соавт. регистрировали 91 % выживаемости в течение 10



Рис. 6. Фото пациента через 6 месяцев после эндопротезирования

лет при использовании бесцементного вертлужного компонента [13].

Проводили исследования по оценке пластики вертлужной впадины костной крошкой. Скорость костной интеграции между трансплантатом и костью пациента была выше, что можно объяснить лучшей васкуляризацией и остеоинтеграцией, достигаемой с помощью костных частиц по сравнению с объемными костными трансплантатами. Iida с соавт. сообщили, что средняя продолжительность трабекулярной переориентации составила 32,5 месяца при использовании объемного костного трансплантата [14]. Huiwu Li с соавт. использовали пластику костной крошкой и сообщили, что рентгенологическая граница «хозяин-трансплантат» стала нечеткой через шесть недель, а через 20 месяцев наблюдали упорядоченную трабекулярную структуру. Однако авторы отмечают, что пластика костной крошкой проблематична для

пациентов с дисплазией на стадиях III–IV по Crowe, что объясняется отсутствием первичной фиксации протеза [8].

У некоторых авторов выживаемость снижалась уже на сроке наблюдения в пять лет, но исследования проводили с участием пациентов с более выраженной дисплазией тазобедренного сустава. Результат приведенного клинического случая мы оцениваем как хороший (85 баллов по шкале Харриса). Для выделения точных выводов необходимо провести больше подобных оперативных вмешательств и наблюдение за пациентами в течение 10 лет.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Костная пластика позволяет эффективно восполнить дефекты вертлужной впадины без необходимости излишней медиализации, улучшить степень покрытия протеза, сохраняя нативную костную массу (протеза).

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии целевого финансирования.

Этическая экспертиза не применима.

#### Информированное согласие

Пациент подписал информированное согласие на публикацию результата лечения.

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethical review is not applicable.

#### Informed consent

The patient has signed an informed consent to the publication of the treatment result.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Zhang S, Doudoulakis KJ, Khurwal A et al. Developmental dysplasia of the hip. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81(7):1–8. <https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0223>.
- Abulaiti M, Wulamu W, Zhang X et al. Effectiveness of structural bone graft in total hip arthroplasty for Hartofilakidis type – developmental dysplasia of the hip. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2022;36(2):196–202. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.202109098>.
- Mou P, Lia K, Chen H-L, Yang J. Controlled fracture of the medial wall versus structural autograft with bulk femoral head to increase cup coverage by host bone for total hip arthroplasty in osteoarthritis secondary to developmental dysplasia of the hip: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):561. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-02088-5>.
- Oe K, Iida H, Kawamura H et al. Long-term results of acetabular reconstruction using three bulk bone graft techniques in cemented total hip arthroplasty for developmental dysplasia. *Int Orthop*. 2016;40(9):1949–1954. <https://doi.org/10.1007/>

s00264-015-3039-5.

5. Kim M, Kadowaki T. High long-term survival of bulk femoral head autograft for acetabular reconstruction in cementless THA for developmental hip dysplasia. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(6):1611–1620. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1288-6>.
6. Greber E, Pelt CE, Gililland J et al. Challenges in total hip arthroplasty in the setting of developmental dysplasia of the hip. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):S38–S44. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.024>.
7. Gala L, Clohisy JC, Beaulé PE. Hip dysplasia in the young adult. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(1):63–73. <https://doi.org/10.2106/JBJS.O.00109>.
8. Coden G, Matzko Ch, Hushmendy Sh et al. Impact of acetabular implant design on aseptic failure in total hip arthroplasty. *Arthroplast Today*. 2021;7:60–68. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2020.11.017>.
9. Huiwu Li, Liao Wang, Kerong Dai, Zhenan Zhu. Autogenous impaction grafting in total hip arthroplasty with developmental dysplasia of the hip. *Arthroplasty Journal*. 2013;28(4):637–643. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.07.007>.
10. Chen M, Luo ZL, Wu KR et al. Cementless total hip arthroplasty with a high hip center for Hartofilakidis Type B developmental dysplasia of the hip: results of midterm follow-up. *J Arthroplasty*. 2016;31(5):1027–1034. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.11.009>.
11. Mulroy RD Jr, Harris WH. Failure of acetabular autogenous grafts in total hip arthroplasty. Increasing incidence: a follow-up note. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72(10):1536–1540.
12. Morsi E, Gabuz D, Gross AE. Total hip arthroplasty with shelf grafts using uncemented cups: a long term follow up study. *J Arthroplasty*. 1996;11(1):81–85. [https://doi.org/10.1016/s0883-5403\(96\)80164-1](https://doi.org/10.1016/s0883-5403(96)80164-1).
13. Spanghel MJ, Berry DJ, Trousdale RT, Cabanela ME. Uncemented acetabular components with bulk femoral head autograft for acetabular reconstruction in developmental dysplasia of the hip: results at five to twelve years. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(10):1484–1489. <https://doi.org/10.2106/00004623-200110000-00004>.
14. Iida H, Matsusue Y, Kawanabe K et al. Cemented total hip arthroplasty with acetabular bone graft for developmental dysplasia. Long-term results and survivorship analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2000;82(2):176–184. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.82B2.0820176>.
15. Li X, Lu Y, Sun J et al. Treatment of Crowe type-IV hip dysplasia using cementless total hip arthroplasty and double chevron subtrochanteric shortening osteotomy: a 5- to 10-year follow-up study. *J Arthroplasty*, 2017;32(2):475–479. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.07.050>.
16. Pijls BG, Meessen JM, Schoones JW et al. increased mortality in metal-on-metal versus non-metal-on-metal primary total hip arthroplasty at 10 years and longer follow-up: a systematic review and meta-analysis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D1162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156051>.
17. Wang D, Li LL, Wang HY et al. Long-term results of cementless total hip arthroplasty with subtrochanteric shortening osteotomy in Crowe type IV developmental dysplasia. *J Arthroplasty*, 2017;32(4):1211–1219. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.11.005>.
18. Maruyama M, Wakabayashi S, Ota H et al Reconstruction of the shallow acetabulum with a combination of autologous bulk and impaction bone grafting fixed by cement. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(2):387–395. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-5107-6>.
19. Shi X-T, Li C-F, Cheng C-M et al. Preoperative planning for total hip arthroplasty for neglected developmental dysplasia of the hip. *Orthop Surg*. 2019;11(3):348–355. <https://doi.org/10.1111/os.12472>.
20. Kong X, Sun Y, Yang M et al. Total hip arthroplasty with modular stem for Crowe I and II developmental dysplasia of the hip. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):362. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1408-2>.
21. Eduardo G-C. CORR insights: femoral morphology in the dysplastic hip: three-dimensional characterizations with CT. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475:1055–1057. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-5154-z>.
22. Tamura K, Takao M, Hamada H et al. Femoral morphology asymmetry in hip dysplasia makes radiological leg length measurement inaccurate. *Bone Joint J*. 2019;101:297–302. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B3.BJJ-2018-0965.R1>.
23. Noordijn S, Umer M, Hafeez K, Nawaz H. Developmental dysplasia of the hip. *Orthop Rev (Pavia)*. 2010;2(2):e19. <https://doi.org/10.4081/or.2010.e19>.
24. Pollet V, Percy V, Prior HJ. Relative risk and incidence for developmental dysplasia of the hip. *J Pediatr*. 2017;181:202–207. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.017>.
25. Bicanic G, Delimar D, Delimar M, Pecina M. Influence of the acetabular cup position on hip load during arthroplasty in hip dysplasia. *Int Orthop*. 2009;33(2):397–402. <https://doi.org/10.1007/s00264-008-0683-z>.
26. Saito S, Ishii T, Mori S et al. Long-term results of bulk femoral head autograft in cementless THA for developmental hip dysplasia. *Orthopedics*. 2011;34(2):88.
27. Shinar AA, Harris WH. Bulk structural autogenous grafts and allografts for reconstruction of the acetabulum in total hip arthroplasty. Sixteen-year-average follow-up. *J Bone Joint Surg Am*. 1997;79:159–168.
28. Gerber SD, Harris WH. Femoral head autografting to augment acetabular deficiency in patients requiring total hip replacement. A minimum five-year and an average seven-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:1241–1248.
29. Shetty AA, Sharma P, Singh S et al. Bulk femoral-head autografting in uncemented total hip arthroplasty for acetabular dysplasia: results at 8 to 11 years follow-up. *J Arthroplasty*. 2004;19:706–713. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2004.02.032>.
30. Silber DA, Engh CA. Cementless total hip arthroplasty with femoral head bone grafting for hip dysplasia. *J Arthroplasty*. 1990;5:231–240. [https://doi.org/10.1016/S0883-5403\(08\)80077-0](https://doi.org/10.1016/S0883-5403(08)80077-0).

**Сведение об авторах**

**В.А. Назаров**

– кандидат медицинских наук, доцент,  
nazarov\_v\_a@mail.ru

**К.В. Закревский**

– кандидат медицинских наук, ассистент кафедры,  
doctorzak@rambler.ru

**Л.В. Согомонян**

– клинический ординатор,  
sogomonyanlevon@mail.ru,  
ORCID 0000-0002-1582-7620

Статья поступила в редакцию 14.02.2023; одобрена  
после рецензирования 16.05.2023; принята к  
публикации 03.07.2023.

**Information about the authors**

**V.A. Nazarov**

– Ph.D. in medicine, Associated Professor,  
nazarov\_v\_a@mail.ru

**K.V. Zakrevsky**

– Ph.D. in medicine, Department assistant,  
doctorzak@rambler.ru

**L.V. Sogomonyan**

– Clinical resident, sogomonyanlevon@mail.ru,  
ORCID 0000-0002-1582-7620

The article was submitted 14.02.2023; approved  
after reviewing 16.05.2023; accepted for  
publication 03.07.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(4):92–101.  
Ural Medical Journal. 2023;22(4):92–101.  
Обзор литературы  
УДК 616.728.2+616.728.3]-089.28-053.8(048.8)  
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-92-101>

## Периоперационное ведение больных пожилого и старческого возраста на основе комплексной гериатрической оценки при эндопротезировании крупных суставов

Камариддин Хуршедович Хисомов<sup>1✉</sup>, Вячеслав Судер-Оолович Ондар<sup>2</sup>,  
Хуршед Камарович Хисомов<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Россия

<sup>1,3</sup> Клиническая больница Медси, Москва, Россия

✉ [dr.khisomov@yahoo.com](mailto:dr.khisomov@yahoo.com)

### Аннотация

**Введение.** В связи с изменением возрастной структуры населения земного шара в будущем следует ожидать увеличение числа гериатрических пациентов, которым будет проводиться эндопротезирование крупных суставов. Возрастная слабость и существующие сопутствующие заболевания создают проблемы для всего лечебного процесса. **Цель исследования** – определить эффективность применения комплексного гериатрического ведения пациентов пожилого и старческого возраста до и после оперативных вмешательств по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов. **Материалы и методы.** Проведен анализ публикаций использования комплексной гериатрической оценки при эндопротезировании крупных суставов у больных пожилого и старческого возраста с остеоартрозом. Поиск осуществлен в электронных базах данных и библиотеках Web of Science, Cochrane library, PubMed, eLibrary по поисковым словам: comprehensive geriatric assessment, комплексная гериатрическая оценка. **Результаты и обсуждение.** Наблюдается учащение случаев эндопротезирования крупных суставов у ортогериатрических больных с остеоартрозом. Для данной группы пациентов важным вопросом является минимальная травматичность от анестезии и эндопротезирования, а также обеспечение немедленной послеоперационной мобилизации больного. Необходимым организационным элементом лечения является индивидуальный план подготовки пациента к оперативному вмешательству и послеоперационному ведению, направленный на предотвращение развития преходящих когнитивных нарушений и других осложнений, связанных с гериатрическим статусом, в частности падений. **Заключение.** Комплексная гериатрическая оценка играет важнейшую роль в периоперационном ведении гериатрических больных при эндопротезировании крупных суставов. Своевременная идентификация гериатрических больных на предоперационном этапе устраняет факторы риска.

**Ключевые слова:** больные пожилого возраста, больные старческого возраста, эндопротезирование крупных суставов, остеоартроз

**Для цитирования:** Для цитирования: Хисомов К.Х., Ондар В.С., Хисомов Х.К. Периоперационное ведение больных пожилого и старческого возраста на основе комплексной гериатрической оценки при эндопротезировании крупных суставов. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):92–101. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-92-101>

© Хисомов К.Х., Ондар В.С., Хисомов Х.К., 2023

© Khisomov K.Kh., Ondar V.S., Khisomov Kh.K., 2023

## Perioperational management of elderly and senile patients based on a comprehensive geriatric assessment for endoprosthetics of large joint

Kamariddin Kh. Khisomov<sup>1</sup>, Vjacheslav S. Ondar<sup>2</sup>, Hurshed K. Khisomov<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Federal Clinical Research Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

<sup>1,3</sup> Medsi Clinical Hospital, Moscow, Russia  
✉ dr.khisomov@yahoo.com

### Abstract

**Introduction** Due to the changing age structure of the world's population, an increase in the number of geriatric patients undergoing endoprosthetics of large joints is to be expected in the future. Age-related frailty and existing comorbidities pose problems for the entire treatment team. **The aim of the study** was to determine the effectiveness of comprehensive geriatric management of elderly and senile patients before and after endoprosthetic of the hip and knee joints. **Materials and methods** An analysis of publications on the use of comprehensive in endoprosthetic of large joints in elderly and senile patients with osteoarthritis was performed. Searched in the electronic databases and libraries Web of Science, Conchrane library, PubMed, eLibrary using the search words: comprehensive geriatric assessment. **Results and discussion** There is an increasing incidence of large joints endoprosthetic in orthogeriatric patients with osteoarthritis. Anaesthesia and arthroplasty in this group of patients is an important issue, as well as ensuring immediate postoperative mobilization of the patient. An individualized patient preparation plan for surgical intervention and postoperative management, aimed at preventing the development of transient cognitive impairment and other complications associated with geriatric status, in particular falls, is a necessary organizational element of treatment. **Conclusion** A comprehensive geriatric assessment plays a crucial role in the perioperative introduction of geriatric patients for endoprosthetic of large joints. Timely identification of geriatric patients during the preoperative phase eliminates risk factors.

**Keywords:** elderly patients, senile patients, arthroplasty of large joints, osteoarthritis

### For citation:

Khisomov KKh, Ondar VS, Khisomov KhK. Perioperational management of elderly and senile patients based on a comprehensive geriatric assessment for endoprosthetics of large joint. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):92–101. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-92-101>

### ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) – это дегенеративно-дистрофический процесс, который протекает в суставе, поражая все его компоненты и лишая людей возможности участвовать в повседневной жизни [1]. ОА коленного и тазобедренного суставов у пожилых больных и больных старческого возраста вызывает значительную боль наряду с ухудшением функции и подвижности [2]. При старении населения увеличивается как заболеваемость остеопорозом, так и распространенность, что является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Эта ведущая причина физической инвалидности у пожилых и старых людей имеет как индивидуальные, так и социальные последствия [3]. В настоящее время не существует лечения, которое могло бы адекватно остановить прогрессирование ОА, при этом основой лечения являются рекомендации по образу жизни, фармакологическая анальгезия и хирургические вмешательства [4]. Стационарным пациентам, которые не реагируют на консервативные меры, показано первичное

тотальное эндопротезирование (ПТЭ) коленного или тазобедренного сустава. ПТЭ является безопасным и высокоэффективным средством лечения симптомов остеоартрита от умеренной до тяжелой степени, уменьшает боль и восстанавливает функцию сустава [5]. Гериатрические больные часто подвержены длительному пребыванию в стационаре из-за возникновения осложнений, вследствие которых ухудшаются функциональные результаты и развиваются когнитивные нарушения [6]. Однако развитие послеоперационных осложнений можно избежать, применяя комплексную гериатрическую оценку, представляющую собой тщательный опрос пациента и анализ гериатрического статуса с использованием различных шкал для разработки программ по достижению раннего восстановления пациентов после эндопротезирования [7]. Конечная цель пациентов после ПТЭ – возможность вести безболезненную активную жизнь, она зависит как от операции, так и от шагов, предпринятых в периоперационном периоде, чтобы свести к минимуму любые осложнения, а также ускорить про-

цесс восстановления [8].

Доступны различные инструменты для оценки гериатрического статуса у больных пожилого и старческого возраста [9]. КГО включает в себя оценку риска падения и оценку ежедневной активности (например, индекс Бартеля). Поскольку у больных старшего возраста часто развиваются гериатрические синдромы, такие как деменция, также важно проводить предоперационную оценку степени нарушения когнитивных функций (например, Mini-Cog-Test) [10].

У большинства гериатрических пациентов наблюдается недостаточность питания, что требует исследования статуса питания с использованием соответствующих инструментов (например, MNA-SF) [11]. Кроме того, в рамках предоперационной оценки особое внимание следует уделять сердечно-сосудистым, легочным, почечным, гематологическим и цереброваскулярным сопутствующим заболеваниям [12]. При антикоагулянтной терапии необходима ее своевременная смена или отмена с учетом функции почек. У пациентов с высоким риском тромбоза должна быть проведена антикоагулянтная терапия по согласованию с анестезиологом [13, 14].

В этом обзоре будет обсуждаться периоперационное ведение пожилых пациентов с остеопорозом до и после ПТЭ, которое должно быть знакомо всем медицинским работникам, участвующим в лечении этих пациентов.

Целью предоперационной комплексной гериатрической оценки (КГО) является выявление гериатрических синдромов и лечение сопутствующих заболеваний. Предоперационное КГО проводится хирургом-ортопедом совместно с анестезиологом. Сбор анамнеза, осмотр и КГО должны проходить в сопровождении родственников при согласии пациента. Для этого необходима структурированная беседа, адаптированная к психоэмоциональному статусу больного [15, 16]. Подбор лечения с реабилитационной программой осуществляется при обнаружении когнитивных и соматических нарушений у больного. Послеоперационные возможные когнитивные дисфункции, такие как делирий, всегда должны быть приняты к сведению [17, 18].

Цель работы – определить эффективность применения комплексного гериатрического ведения пациентов пожилого и старческого возраста до и после оперативных вмешательств по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведен ретроспективный анализ публикаций 38 случаев использования комплексной гериатрической оценки при эндопротезировании крупных суставов у больных пожилого и старческого возраста с остеопорозом, найденных в электронных базах данных Web of Science, Cochrane library, PubMed, eLibrary. Поиск данных проводили по поисковым словам: comprehensive geriatric

assessment, комплексная гериатрическая оценка. Результат поиска показал 5105 статей на эту тему. Мы провели ручной поиск в библиографии статей, описывающих серию эндопротезирования крупных суставов (коленный и тазобедренный). Данные о клинических случаях и ссылки на тезисы из научных конференций были исключены, равно как и эндопротезирование после удаления опухолей. Обнаружены серии статей, в которых одни и те же пациенты были включены более, чем в одну статью. В каждом случае самая большая серия была включена в общий анализ, а меньшие исключены. Анализ был осуществлен только по случаям первичного эндопротезирования крупных суставов (коленный и тазобедренный). Критерии включения: больные с гонартрозом и коксартрозом 3–4 степени по рентгенологической классификации остеоартроза Kellgren и Lawrence [19]; 2–3 функциональных классов; с первичным гонартрозом или коксартрозом 3–4 степени; с легкими когнитивными нарушениями; умеренными компенсированными хроническими патологиями; возраст мужчин и женщин составлял от 60 до 90 лет, пациентам было показано плановое первичное тотальное эндопротезирование; Критерии исключения: больные с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов первой или второй степени 1 или 4 функционального класса; с когнитивными нарушениями, затрудняющими контакт с испытуемыми; с хронической декомпенсированной патологией; больные возраста до 60 лет.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

##### **Предоперационный период**

Вопрос допуска гериатрического больного к эндопротезированию решается совместно травматологом-ортопедом, анестезиологом и врачом гериатром. В дополнение к обычным критериям для определения показаний и противопоказаний к операции у гериатрических больных должно учитываться общее состояние здоровья. Наибольшую трудность для хирурга-ортопеда представляет оценка общего состояния здоровья пациента в условиях кратковременного врачебного контакта, что говорит о необходимости проведения КГО совместно с врачом геронтологом [19–21]. Целью предоперационного этапа является выявление всех регулируемых факторов риска и устранение их перед операцией. К типичным модифицируемым факторам относятся: оптимизация терапии сахарного диабета, недостаточности питания, нарушения электролитного обмена и снижения веса [22, 23].

##### **Выявление преимуществ и рисков у гериатрического пациента на основе комплексной гериатрической оценки**

Комплексная гериатрическая оценка (КГО): оценка показателей базовой (индекс Бартеля) и инструментальной активности (IADL), монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА

– тест), шкала депрессии, оценка преходящего когнитивного нарушения (Mini-Cog), шкала качества жизни (EQ-5D) и визуально-аналоговая шкала (EQ-VAS), динамометрия, проба на ортостатическую гипотензию, оценка способности выполнения основных функций, оценка физического функционирования, измерение скорости ходьбы, тест на удержания равновесия, уровень болевого синдрома, степень коморбидности и полипрагмазии [6, 9, 15, 18, 20, 23, 24].

На основании полученных результатов составлялся индивидуальный план подготовки к оперативному вмешательству и послеоперационному ведению, направленный на предотвращение развития стойких или преходящих нарушений когнитивных функций и других осложнений, связанных с гериатрическим статусом, в частности, падений. Также план включал коррекцию основных гемодинамических показателей, коррекцию углеводного обмена, были применены методы профилактики развития преходящих нарушений когнитивных функций, в том числе с возможностью предоставления индивидуального медицинского поста для пациентов [20, 23, 25].

Основываясь на КГО, необходимо критически сопоставлять ожидаемую пользу с возможными рисками операции. В ряде случаев, например, при хронической декомпенсированной патологии сердечно-сосудистой системы и почек, а также при тяжелой форме старческой астении, от операции следует отказаться, несмотря на наличие болевого синдрома и нарушения функций. Для гериатрических больных следует заранее создать возможность интенсивной периоперационной терапии. Целью предоперационной подготовки является заблаговременная оптимизация состояния здоровья пациента таким образом, чтобы в периоперационном периоде не возникали осложнения, требующие вмешательства других специалистов. У гериатрических пациентов нередко развиваются прогрессирующие остеоартрозы, иногда с большими костными дефектами мышечков бедренной и большеберцовой костей, которые обнаруживаются до эндопротезирования. Это должно быть распознано уже во время первоначального обращения для подбора подходящих имплантатов. Чтобы обеспечить немедленную послеоперационную мобилизацию, необходима предоперационная тренировка с костылями. Это позволяет пациенту ознакомиться с костылями и различными походками перед операцией [26–31].

#### **Интраоперационный период**

##### **Позиционирование**

У пожилых и старых людей риск образования пролежней в результате неправильного положения увеличивается из-за атрофии и повреждения кожи [32]. Поэтому следует принимать меры для обеспечения правильного позиционирования, принимая во внимание состояния опорно-двигательного аппарата, такие как кифосколиоз и выпирание костных выступов [33]. Следует соблюдать осторожность при перемещении пациента между кроватью и операционным столом, а также при удалении прилипших предметов, таких как хирургические повязки [34].

Для рекомендации единого плана анестезии для всех пожилых и старых людей в настоящее время недостаточно доказательств. Использование регионарной анестезии в качестве основного метода может быть полезным для снижения периоперационной смертности или серьезных осложнений у пациентов, перенесших операцию со средним или высоким кардиальным риском [35]. В соответствии с принципами ускоренной реабилитации в хирургии (fast track) сочетание регионарных методов с общей анестезией приводит к меньшему интра- и послеоперационному метаболическому расстройству и лучшему контролю послеоперационной боли [36, 37].

##### **Анестезия**

Для рекомендации единого плана анестезии для всех пожилых и старых людей в настоящее время недостаточно доказательств. Использование регионарной анестезии в качестве основного метода может быть полезным для снижения периоперационной смертности или серьезных осложнений у пациентов, перенесших операцию со средним или высоким кардиальным риском [35]. В соответствии с принципами ускоренной реабилитации в хирургии (fast track) сочетание регионарных методов с общей анестезией приводит к меньшему интра- и послеоперационному метаболическому расстройству и лучшему контролю послеоперационной боли [36, 37].

##### **Особенности хирургического подхода**

Эндопротезирование становится стандартным методом лечения многих распространенных патологий опорно-двигательного аппарата пожилых и старых людей. Преимущества малоинвазивного эндопротезирования (МИЭ) включают: уменьшение послеоперационной боли, сокращение сроков госпитализации, улучшение косметических свойств и более быстрое возвращение к нормальной деятельности. Однако МИЭ может быть технически сложным и требует максимальной точности [38–40]. В исследовании у пациентов с остеоартрозом крупных суставов в возрасте старше 80 лет МИЭ было связано с меньшей кровопотерей, меньшим количеством послеоперационных осложнений и более короткими госпитализациями, чем классическое эндопротезирование [41]. Недавно опубликованный систематический обзор показал, что краткосрочные результаты после МИЭ остеоартроза тазобедренного сустава в целом были одинаковыми у пожилых и молодых пациентов, хотя общая частота осложнений у пожилых больных была выше [42, 43].

В последние годы наблюдается внедрение роботизированных хирургических методов. Эти методы кажутся безопасными для пожилых пациентов без повышенного риска смерти или заболеваемости по сравнению с более молодыми пациентами [44]. Тем не менее, их использование должно зависеть от конкретного анамнеза и сопутствующих заболеваний отдельного пациента [45].

##### **Особенности техники тотального эндопротезирования тазобедренного сустава**

С точки зрения атравматичной процедуры малоинвазивный подход в эндопротезировании тазобедренного сустава подходит особенно для ортогериатрических пациентов. Это может значительно снизить интраоперационную кровопоте-

рю и болевой синдром после операции, благодаря чему возможна ранняя мобилизация [46, 47]. У гериатрических больных часто наблюдается гипотрофия мышц конечностей, вследствие которой появляется склонность к послеоперационному вывиху. В этом случае малоинвазивные подходы имеют преимущество из-за меньшего повреждения мягких тканей, что сокращает частоту вывихов [48, 49]. Следует уделять внимание точному предоперационному планированию, особенно реконструкции вертлужной впадины, стоянию ножки бедренного компонента и длине нижней конечности на стороне поврежденного сустава [50, 51]. Чтобы предотвратить смещение, чашку эндопротеза для повышения стабильности необходимо разместить точно: уменьшение наклона чашки может значительно увеличить так называемую «дистанцию прыжка головки эндопротеза» и таким образом уменьшить склонность к смещению [52, 53]. При проведении нагрузочной функциональной пробы любое сложное соударение, связанное с компонентами, недопустимо [54]. Увеличение диаметра головки до 36 мм может повысить внутреннюю стабильность, однако не устранит смещение компонента. МИЭ на сегодняшний день является атравматичным оперативным методом, который не сопровождается серьезными осложнениями. Во избежание осложнений следует строго учитывать положение чашки эндопротеза, стояние ножки бедренного компонента с подбором правильного размера головки.

Существуют группы гериатрических пациентов со значительно повышенным риском вывиха. К ним относятся пациенты с патологией позвоночника, которые длительное время прикованы к постели. В таком случае для минимизации риска вывиха применяют триполярную связанную систему [55].

У пожилых и старых пациентов часто встречается низкая плотность костной ткани, что необходимо учитывать при фиксации импланта [56]. Целью операции является достижение полной стабильной нагрузки на нижнюю конечность сразу после операции. Решение о применении цементированных имплантов зависит от возраста (например, старше 75 лет), однако некоторые авторы утверждают, что у гериатрических больных можно использовать и бесцементные эндопротезы. Следовательно, решение принимается персонально для пациента [57, 58]. При принятии решения следует учитывать индивидуальный риск падения пациента, так как с этим связано большинство перипротезных переломов [59]. С другой стороны, при бесцементной имплантации возникает риск перелома калькарной зоны, и при его обнаружении на ранней стадии после имплантации обычно можно лечить без особых усилий и с очень хорошими клиническими результатами с помощью серкляжа и замены ножки [60]. Следовательно, для опти-

мального решения необходимо учитывать возраст больного, индивидуальный риск падения и наличие остеопороза костей.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

##### **Особенности техники тотального эндопротезирования коленного сустава**

Одна из ускоренных схем (fast track) в эндопротезировании коленного сустава у ортогериатрических больных заключается в мобилизации пациента через два часа после операции [61]. Для этого обычно используют спинномозговую анестезию короткого действия в сочетании с ингаляционной анестезией [62]. Применение жгута в эндопротезировании имеет высокий риск возникновения осложнений [63].

В отделении травматологии и ортопедии обычно применяют технику эндопротезирования коленного сустава при первоначальном формировании сгибательного промежутка (flexion gap first technique) с использованием навигационной системы. Как и у всех других пациентов, устанавливают цементируемые протезы с сохранением задней крестообразной связки. У пожилых и старых больных часто встречаются дефекты мышечков бедренной и большеберцовой костей в сочетании с остеопорозом [64]. Соответственно следует использовать металлические аугменты и аутоаутогенные трансплантаты. При выраженных вальгусных деформациях применяются импланты высокой степени связанности для избегания вторичной нестабильности [65, 66]. Для достижения оптимальной функции коленного сустава используют большие импланты, ориентированные по оси бедренной кости [67].

##### **Уход за операционной раной**

Заживление ран у гериатрических больных из-за сопутствующих заболеваний бывает замедленным, соответственно требуется постоянный тщательный уход за кожей [68, 69]. Для герметизации раны используется кожный клей и прозрачные самофиксирующиеся пленочные повязки, которые обычно не нужно менять в течение трех дней пребывания в стационаре [70].

##### **Послеоперационный период**

Благодаря малоинвазивным хирургическим методам больные впервые могут быть безболезненно мобилизованы в день операции [71]. Сокращение продолжительности пребывания в стационаре приводит к уменьшению случаев осложнений, таких как тромбоз и пневмония [72]. В послеоперационном периоде наблюдение пациентов проводят под контролем клинического статуса и лабораторных анализов крови для предупреждения возникновения возможных новых заболеваний. Модифицируемые нарушения, такие как анемия, нарушение функции почек, дефицит белка или нарушения электролитного баланса, можно распознать на ранней стадии, прежде чем они станут клинически значимыми [73, 74]. Пациентов выписывают и направляют в реабилитационный

центр в случае сухости ран, самостоятельной мобилизации, удовлетворительных лабораторных и рентгенологических данных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдается учащение случаев эндопротезирования крупных суставов у гериатрических больных с остеоартрозом. Комплексная гериатрическая оценка играет важнейшую роль в периоперационном введении больных пожилого и старческого возраста при эндопротезировании крупных суставов. Своевременная идентификация гериатри-

ческих синдромов является первым шагом перед эндопротезированием. До операции необходимо устранить модифицируемые факторы риска (образ жизни и вредные привычки больных, изменения в клинико-лабораторных показателях). Уменьшение травматичности от анестезии и эндопротезирования достигается с помощью ранней мобилизации. Осложнения любого рода должны быть предотвращены. Технология ускоренного эндопротезирования представляет собой идеальный инструмент для лечения пациентов данной категории.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Насонова ВА. Остеоартроз-проблема полиморбидности. *Consilium medicum*. 2009;11(2):5–8. Nasonova VA. Osteoarthritis-polymorbidity problem. *Consilium medicum*. 2009;11(2):5–8. (In Russ.).
2. Хитров Н.А. Заболеваемость остеоартрозом и сопутствующая патология в условиях поликлиники. *Клиническая геронтология*. 2008;14(2):20–24. Khitrov NA. Osteoarthritis morbidity and comorbidities in the outpatient setting. *Clinical gerontology = Klinicheskaja gerontologija*. 2008;14(2):20–24. (In Russ.).
3. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Остеоартроз и метаболический синдром современное видение проблемы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012;19(4):40–43. Vasilyeva L, Lahin D. Osteoarthritis and metabolic syndrome modern vision of the problem. *Bulletin of new medical technologies = Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2012;19(4):40–43. (In Russ.).
4. Гарифуллов Г.Г. Консервативное лечение деформирующего остеоартроза. *Практическая медицина*. 2008;25:57–59. Garifullov G.G. Conservative treatment of deforming osteoarthrosis. *Practical medicine = Prakticheskaja medicina*. 2008;25:57–59. (In Russ.).
5. Кирилина С.И., Сирота В.С., Корыткин А.А. с соавт. Подготовка пациентов геронтологического возраста к плановой операции эндопротезирования сустава на фоне СД 2-го типа. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;6:130. Kirilina AF, Sirota VS, Korytkin AA et al. Preparation of patients of gerontological age for elective joint arthroplasty against the background of type 2 diabetes. *Modern problems of science and education = Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2020;6:130. (In Russ.).
6. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В. с соавт. Периоперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;1:60–74. Zabolotskikh IB, Gorobec ES, Grigoriev EV et al. Perioperative management of geriatric patients. Project of clinical recommendations. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov = Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova*. 2018;1:60–74. (In Russ.).
7. Смирнова Н.Г., Сороковиков В.А., Пусева М.Э. Технология медицинской реабилитации пациентов, перенесших высокотехнологичные операции на суставах и позвоночнике. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2022;5(3):168–175. Smirnova NG, Sorokovikov VA, Puseva ME. The technology of medical rehabilitation of patients who underwent high-tech operations on the joints and spine. *Russian Journal of Geriatric Medicine = Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny*. 2022;5(3):168–175. (In Russ.).
8. Мурылев В.Ю. Тотальная цементная артропластика коленного сустава у пациентов 85–95-летнего возраста, страдающих терминальной стадией дегенеративных повреждений коленного сустава. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018;177(6):49–53. Murylev VYu. Total cement arthroplasty of the knee joint in patients aged 85–95 years with end-stage degenerative injuries of the knee joint. *Bulletin of Surgery named after II Grekov = Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*. 2018;177(6):49–53. (In Russ.).
9. Фролова Е.В., Корыстина Е.М. Комплексная оценка состояния здоровья пожилого человека и возможности ее осуществления в общей врачебной практике. *Российский семейный врач*. 2010;14(1):12–23. Frolova EV, Korystina EM. Comprehensive assessment of the health status of an elderly person and the possibility of its implementation in general medical practice. *Russian family doctor = Rossijskij semejnyj vrach*. 2010;14(1):12–23. (In Russ.).

10. Al-Salem KM, Schaal S. Mini-cognitive testing in patients with age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(5):868–873. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000006>.
11. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):M366–372. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.6.M366>.
12. Торшин И.Ю. Периоперационная подготовка к эндопротезированию: потенциал хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(1):162–169.
- Torshin IYu. Perioperative preparation for arthroplasty: the potential of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology = Farmakoekonomika. Sovremennaja farmakoekonomika i farmakoepidemiologija*. 2022;15(1):162–169. (In Russ.).
13. Азизов М.Д., Валиев О.Э. Современный взгляд на вопросы лечения переломов шейки бедренной кости у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник экстренной медицины*. 2019;12(4):92–99.
- Azizov MD, Valiev OE. A modern view on the treatment of femoral neck fractures in elderly and senile patients. *Bulletin of emergency medicine = Vestnik jekstrejnnoj mediciny*. 2019;12(4):92–99. (In Russ.).
14. Gage BF, Bass AR, Lin H et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical trial. *Jama*. 2017;318(12):1115–1124. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11469>.
15. Наумов А.В. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1482–1490.
- Naumov AV. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EUCALYPTUS. *Therapeutic archive = Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(12):1482–1490. (In Russ.).
16. Hershkovitz A, Vesilkov M, Beloosesky Y, Brill S. Characteristics of patients with satisfactory functional gain following total joint arthroplasty in a postacute rehabilitation setting. *J Geriatr Phys Ther*. 2018;41(4):187–193. <https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000120>.
17. Секирин А.Б. Протокол ранней реабилитации после эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы). *Вестник восстановительной медицины*. 2019;2(90):51–57.
- Sekirin A.B. Protocol for early rehabilitation after arthroplasty of large joints (literature review). *Bulletin of restorative medicine = Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2019;2(90):51–57. (In Russ.).
18. Ридель С.А., Потупчик Д.А., Лебеденко Е.О. Частота отсроченных когнитивных нарушений и других клинических типов послеоперационной мозговой дисфункции при хирургических операциях эндопротезирования тазобедренного сустава. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;1:135–137.
- Ridel SA, Potupchik DA, Lebedenko EO. The frequency of delayed cognitive impairment and other clinical types of postoperative cerebral dysfunction in surgical operations of hip arthroplasty. *Proceedings of the Russian Military Medical Academy = Izvestija Rossijskoj Voенno-medicinskoj akademii*. 2020;1:135–137. (In Russ.).
19. Мороз В.И., Балаева М.Б., Наумов А.В., Ховасова Н.О. Клинический случай пациента с хроническим болевым синдромом. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;3:368–371.
- Moroz VI, Balaeva MB, Naumov AV, Khovasova NO. Clinical case of a patient with chronic pain syndrome. *Russian Journal of Geriatric Medicine = Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny*. 2021;(3):368–371. (In Russ.).
20. Partridge JS, Harari D, Martin FC, Dhesei JK. The impact of pre-operative comprehensive geriatric assessment on postoperative outcomes in older patients undergoing scheduled surgery: a systematic review. *Anaesthesia*. 2014;69:8–16. <https://doi.org/10.1111/anae.12494>.
21. Sonoda Y, Sawano S, Kojima Y et al. Comprehensive geriatric assessment of effects of hospitalization and long-term rehabilitation of patients following lower extremity arthroplasty. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(4):1178–1187. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.1178>.
22. Пешехонов Э.В., Пешехонова М.П. Влияние социальных проблем на выбор метода оперативного лечения переломов шейки бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая геронтология*. 2010;16(9–10):64.
- Peshkhonov EV, Peshkhonova MP. Influence of social problems on the choice of method of surgical treatment of femoral neck fractures in elderly and senile patients. *Clinical Gerontology = Klinicheskaja gerontologija*. 2010;16(9–10):64. (In Russ.).
23. Заболотских И.Б. Периоперационное ведение гериатрических пациентов. Проект клинических рекомендаций ФАР. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;1:60–74.
- Zabolotskikh IB. Perioperative management of geriatric patients. Draft clinical guidelines FAR. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov = Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova*. 2018;(1):60–74. (In Russ.).
24. Бадюкин В.В. Профилактика прогрессирования остеоартроза. *Медицинский совет*. 2011;5–6:106–111.
- Badokin VV. Prevention of the progression of osteoarthritis. *Medical Council = Medicinskij sovet*. 2011;5–6:106–111. (In Russ.).
25. Silișteanu AE, Szakács J. Assessment of the quality of life in patients with chronic degenerative osteoarticular diseases (gonarthrosis, coxarthrosis) in Suceava county. *Balneo and PRM Research Journal*. 2022;13(2):503. URL: <https://bioclima.ro/Journal/index.php/BRJ/article/view/100>.
26. Amrilloevich ND. Knee osteoarthritis: problems and social significance. *European journal of innovation in nonformal education*. 2022;2(11):68–73. URL: <http://www.inovatus.es/index.php/ejine/article/view/1267>.

27. Balázs N, Ács P, Boncz I, Molics B. Comparison of the quality of life in elderly population according to the occurrence of femoral neck fracture. *Value in Health*. 2017;20(9):A542. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.815>.
28. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014. Российский кардиологический журнал. 2015;8(124):7–66. ESC/ESA recommendations for preoperative examination and management of patients during non-cardiac surgery 2014. *Russian Journal of Cardiology = Rossijskij kardiologičeskij žurnal*. 2015;8(124):7–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-7-66>.
29. Соболева Н.И., Петров В.Н., Лапотников В.А. Заболевания опорно-двигательного аппарата: остеопороз, остеоартроз, подагра. *Медицинская сестра*. 2012;2:29–37. Soboleva NI, Petrov VN, Lapotnikov VA. Diseases of the musculoskeletal system: osteoporosis, osteoarthritis, gout. *Nurse = Medicinskaja sestra*. 2012;(2):29–37. (In Russ.).
30. Wilk-Frańczuk M. Rehabilitation of patients following arthroplasty of the hip and knee. In: Recent Advances in Hip and Knee Arthroplasty. *IntechOpen*. 2020. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/e78a/19cdb825e56ba37649720a962c0443ba8458.pdf>.
31. Matheis C, Stöggel T. Strength and mobilization training within the first week following total hip arthroplasty. *J Bodyw Mov Ther*. 2018;22(2):519–527. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2017.06.012>.
32. Barateau M, Corompt A, Soulan J, Bourdel-Marchasson I. Multicenter nursing study on the importance of nutritional support for the prevention of bedsores in the elderly at risk. *Rech Soins Infirm*. 1998;1(55):42–49. (In French). URL: <https://europepmc.org/article/med/10661294>.
33. Bel JC, Carret JP. Total hip arthroplasty with minimal invasive surgery in elderly patients with neck of femur fractures: our institutional experience. *Injury*. 2015;46:S13–17. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(15\)70005-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(15)70005-7).
34. Peak EL, Parvizi J, Ciminiello M et al. The role of patient restrictions in reducing the prevalence of early dislocation following total hip arthroplasty: a randomized, prospective study. *JBJS*. 2005;87(2):247–253. <https://doi.org/10.2106/JBJS.C.01513>.
35. Rodgers A, Walker N, Schug S et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7275.1493>.
36. Агеенко А.М., Садовой М.А., Шелякина О.В., Овтин М.А. Технология ускоренной реабилитации после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(4):146–155. Ageenko AM, Sadova MA, Shelyakina OV, Ovtin MA. Technology of accelerated rehabilitation after hip and knee arthroplasty (literature review). *Traumatology and Orthopedics of Russia = Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2017;23(4):146–155. (In Russ.).
37. Zhong M, Liu D, Tang H et al. Impacts of the perioperative fast track surgery concept on the physical and psychological rehabilitation of total hip arthroplasty: A prospective cohort study of 348 patients. *Medicine*. 2021;100(32). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026869>.
38. Приходько В.С., Тарбушкин А.А., Шилин А.П. с соавт. Анализ результатов малоинвазивного эндопротезирования коленного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста. *Московский хирургический журнал*. 2015;5(45):5–10. Prikhodko VS, Tarbushkin AA, Shilin AP et al. Analysis of the results of minimally invasive knee arthroplasty in elderly and senile patients. *Moscow surgical journal = Moskovskij hirurgičeskij žurnal*. 2015;5(45):5–10. (In Russ.).
39. Wang XD, Lan H, Hu ZX et al. SuperPATH minimally invasive approach to total hip arthroplasty of femoral neck fractures in the elderly: preliminary clinical results. *Orthop Surg*. 2020;12(1):74–85. <https://doi.org/10.1111/os.12584>.
40. Park KS, Oh CS, Yoon TR. Comparison of minimally invasive total hip arthroplasty versus conventional hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures in active elderly patients. *Chonnam Med J*. 2013;49(2):81–86. <https://doi.org/10.4068/cmj.2013.49.2.81>.
41. Jianbo J, Ying J, Xinxin L et al. Hip hemiarthroplasty for senile femoral neck fractures: minimally invasive SuperPath approach versus traditional posterior approach. *Injury*. 2019;50(8):1452–1459. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.06.006>.
42. Li X, Ma L, Wang Q, Rong K. Comparison of total hip arthroplasty with minimally invasive SuperPath approach vs. conventional posterolateral approach in elderly patients: a one-year follow-up randomized controlled research. *Asian J Surg*. 2021;44(3):531–536. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.11.014>.
43. Reininga IH, Stevens M, Wagenmakers R et al. Minimally invasive total hip and knee arthroplasty – implications for the elderly patient. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(3):447–58. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.05.009>.
44. Лычагин А.В., Грицюк А.А., Рукин Я.А., Елизаров М.П. История развития робототехники в хирургии и ортопедии (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2020;1:13–19. Lychagin AV, Gritsuk AA, Rukin YaA, Elizarov MP. History of the development of robotics in surgery and orthopedics (literature review). *Department of Traumatology and Orthopedics = Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2020;1:13–19. (In Russ.).
45. Hua Y, Salcedo J. Cost-effectiveness analysis of robotic-arm assisted total knee arthroplasty. *PLoS ONE*. 2022;17(11):e0277980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277980>.
46. Белов М.В., Белова К.Ю. Современный взгляд на оказание медицинской помощи при переломах проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(2):186–195.

- Belov MV, Belova KYu. A modern view on the provision of medical care for fractures of the proximal femur in elderly and senile patients. *Russian Journal of Geriatric Medicine = Rossijskij zhurnal geriatricheskoj mediciny*. 2021;1(2):186–195. (In Russ.).
47. Becker R. Total knee arthroplasty for fracture treatment. Basics in primary knee arthroplasty. Springer, Cham, 2022. pp. 537–551. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-58178-7\\_46](https://doi.org/10.1007/978-3-030-58178-7_46).
48. Дубров В.Э., Сидоров В.С., Рагозин А.О. с соавт. Возможности раннего функционального восстановления пациентов старшей возрастной группы после малоинвазивного оперативного лечения переломов проксимального отдела плечевой кости. *Клиническая геронтология*. 2014;20(9–10):22–26.
- Dubrov VE, Sidorov VS, Ragozin AO et al. Early functional recovery in older patients after minimally invasive surgical treatment of the proximal humerus fractures. *Clinical Gerontology = Klinicheskaja gerontologija*. 2014;20(9–10):22–26. (In Russ.).
49. Wang XD, Lan H, Hu ZX et al. SuperPATH minimally invasive approach to total hip arthroplasty of femoral neck fractures in the elderly: preliminary clinical results. *Orthop Surg*. 2020;12(1):74–85. <https://doi.org/10.1111/os.12584>.
50. Балберкин А.В., Карпов В.Н., Колондаев А.Ф. с соавт. Среднесрочные результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава с применением бесцементной клиновидной бедренной ножки «Ильза». *Вестник Авиценны*. 2011;3(48):50–56.
- Balberkin AV, Karpov VN, Kolondaev AF et al. Mid-term results of primary hip replacement using cementless wedged shaped femoral stem “Ilze”. *Bulletin of Avicenna = Vestnik Avicenny*. 2011;3(48):50–56. (In Russ.).
51. Garbuz D, Morsi E, Mohamed N, Gross AE. Classification and reconstruction in revision acetabular arthroplasty with bone stock deficiency. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;324:98–107. <https://doi.org/10.1097/00003086-199603000-00012>.
52. Ng VY, Kean JR, Glassman AH. Limb-length discrepancy after hip arthroplasty. *JBJS*. 2013;95(15):1426–1436. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00433>.
53. Sunilkumar PD, Oh KJ, Cho HW, Kim SM. Monolithic dual mobility cup total hip arthroplasty has high complication rates with surgical fixation in elderly with femur neck fracture. *J Arthroplasty*. 2020;35(12):3621–3626. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.06.091>.
54. Пилюева А.В., Алабут А.В., Сикилинда В.Д., Пилюев З.И. Синдром грушевидной мышцы как причина боли после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. *Российский журнал боли*. 2018;2(56):153–154.
- Pilueva AV, Alabut AV, Sikilinda VD, Piliev ZI. Piriformis syndrome as a cause of pain after total hip arthroplasty. *Russian Journal of Pain = Rossijskij zhurnal boli*. 2018;2(56):153–154. (In Russ.).
55. Стафеев Д.В., Ефимов Н.Н., Сорокин Е.П. с соавт. Факторы риска и возможности профилактики вывихов после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова*. 2017;3:63–72.
- Stafeev DV, Efimov NN, Sorokin EP. Risk factors and possibilities for prevention of dislocations after hip arthroplasty. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov = Vestnik travmatologii i ortopedii im N.N. Priorova*. 2017;3:63–72. (In Russ.).
56. Свешников А.А. Проблема остеопении и остеопороза в остеологии. *Фундаментальные исследования*. 2012;8–1:231–235.
- Sveshnikov AA. The problem of osteopenia and osteoporosis in osteology. *Fundamental research = Fundamental'nye issledovaniya*. 2012;8–1:231–235. (In Russ.).
57. Inngul C, Blomfeldt R, Ponzer S, Enocson A. Cemented versus uncemented arthroplasty in patients with a displaced fracture of the femoral neck: a randomised controlled trial. *Bone Joint J*. 2015;97–B(11):1475–1480. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B11.36248>.
58. Barenius B, Inngul C, Alagic Z, Enocson A. A randomized controlled trial of cemented versus cementless arthroplasty in patients with a displaced femoral neck fracture: a four-year follow-up. *Bone Joint J*. 2018;100(8):1087–1093. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B8.BJJ-2017-1593.R1>.
59. Лоскутов А.Е., Олейник А.Е. Металлоостеосинтез при переломах бедренной кости у больных с функционирующим эндопротезом тазобедренного сустава. *Травма*. 2013;14(2):12–17.
- Loskutov AE, Oleinik AE. Metal osteosynthesis in femoral fractures in patients with a functioning hip joint endoprosthesis. *Trauma*. 2013;14(2):12–17. (In Russ.).
60. Miettinen SS, Mäkinen TJ, Kostensalo I et al. Risk factors for intraoperative calcar fracture in cementless total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2016;87(2):113–119. <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1112712>.
61. Pearse EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, Hollard J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *Journal Bone Joint Surg Br*. 2007;89(3):316–322. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B3.18196>.
62. Turcotte JJ, Stone AH, Gilmor RJ et al. The effect of neuraxial anesthesia on postoperative outcomes in total joint arthroplasty with rapid recovery protocols. *J Arthroplasty*. 2020;35(4):950–954. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.11.037>.
63. Zhang W, Li N, Chen S et al. The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2014;9(1):13. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-9-13>.
64. Гаряев Р.В. Первый опыт спинально-проводниковой анестезии/анальгезии для обезболивания операций тотального эндопротезирования коленного сустава. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;2:15–21.
- Garyaev RV. First experience of spinal anesthesia in total knee joint replacement surgery. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors = Sarkomy kostej, m'jagkih tkanej i opuholi kozhi*. 2012;2:15–21. (In Russ.).
65. Малышев Е.Е., Павлов Д.В., Горбатов Р.О. Эндопротезирование коленного сустава после переломов проксимального отдела большеберцовой кости. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(1):65–73.

- Malyshev EE, Pavlov DV, Gorbatov RO. Total knee arthroplasty after proximal tibia fractures. *Traumatology and Orthopedics of Russia = Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2016;22(1):65–73. (In Russ.).
66. Игнатенко В.Л. Эндопротезирование при вальгусной деформации коленного сустава (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2011;4(62):140–146.
- Ignatenko VL. Arthroplasty at valgus deformity of the knee (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia = Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2011;4(62):140–146. (In Russ.).
67. Коршунов Д.Ю., Макушкин Б.Б., Семиченков П.С. Использование цифрового планирования при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. *Opinion Leader*. 2018;2(10):48–55.
- Korshunov DYU, Makushkin BB, Semichenkov PS. The use of digital planning in hip and knee arthroplasty. *Opinion Leader*. 2018;2(10):48–55. (In Russ.).
68. Gould L, Abadir P, Brem H et al. Chronic wound repair and healing in older adults: current status and future research. *Wound Repair Regen*. 2015;23(1):1–13. <https://doi.org/10.1111/wrr.12245>.
69. Wang XD, Lan H, Hu ZX et al. SuperPATH minimally invasive approach to total hip arthroplasty of femoral neck fractures in the elderly: preliminary clinical results. *Orthop Surg*. 2020;12(1):74–85. <https://doi.org/10.1111/os.12584>.
70. Chai W, Ni M, Wang W et al. Incision suture technique after total hip and knee arthroplasty. In *Tutorials in Suturing Techniques for Orthopedics*. Springer, Singapore. 2021. pp. 223–245.
71. Неверов В.А., Курбанов С.Х., Серб С.К. Отдаленные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2011;170(3):96–100.
- Neverov VA, Kurbanov SKh, Serb SK. Long-term results of hip arthroplasty. *Bulletin of Surgery named after II Grekov*. 2011;170(3):96–100. (In Russ.).
72. Molloy IB, Martin BI, Moschetti WE, Jevsevar DS. Effects of the length of stay on the cost of total knee and total hip arthroplasty from 2002 to 2013. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(5):402–407.
73. Parikh SS, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;80(6):1223–1232.
74. Wu XD, Zhu ZL, Xiao PC et al. Are routine postoperative laboratory tests necessary after primary total hip arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2020;35(10):2892–2898.
75. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.

## Сведения об авторах

**К.Х. Хисомов**

– врач травматолог-ортопед, аспирант,  
dr.khisomov@yahoo.com,  
<http://orcid.org/0000-0002-5483-5615>

**В.С. Ондар**

– доктор медицинских наук, ondar-vs@mail.ru

**Х.К. Хисомов**

– врач травматолог-ортопед, khisom.65@mail.ru

## Information about the authors

**K.Kh. Khisomov**

– Orthopaedic trauma surgeon, Postgraduate  
student, dr.khisomov@yahoo.com,  
<http://orcid.org/0000-0002-5483-5615>

**V.S. Ondar**

– Doctor of Science (Medicine), ondar-vs@mail.ru

**Kh.K. Khisomov**

– Orthopaedic trauma surgeon, khisom.65@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.01.2023; одобрена  
после рецензирования 17.03.2023; принята к  
публикации 03.07.2023.

The article was submitted 23.01.2023; approved  
after reviewing 17.03.2023; accepted for publication  
03.07.2023.

## Методы моделирования и прогнозирования динамики эпидемического процесса инфекционных болезней

Анна Александровна Косова<sup>1</sup>, Владислав Игоревич Чалапа<sup>2✉</sup>,  
Ольга Петровна Ковтун<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия  
✉ [neekewa@yandex.ru](mailto:neekewa@yandex.ru)

### Аннотация

**Введение.** Несмотря на значительный прогресс в обеспечении общественного здоровья, инфекционные болезни остаются широко распространенными, сохраняя одну из лидирующих позиций в структуре глобальной смертности. Появление новых и «возвращение» ранее известных инфекционных болезней, динамика эпидемий по-прежнему остаются труднопредсказуемыми процессами. Моделирование эпидемического процесса и прогнозирование его динамики являются ценными инструментами принятия решений в области общественного здравоохранения. **Цель работы** – на основании данных научной литературы систематизировать существующие методики моделирования и прогнозирования заболеваемости инфекционными болезнями. **Материалы и методы.** Проведен обзор научной литературы на тему моделирования и прогнозирования заболеваемости инфекционными болезнями. Поиск проводился без временных ограничений. Для изучения публикационной активности использовалась система глубокого анализа текстов. **Результаты и обсуждение.** Выделены следующие наиболее употребительные классы методов моделирования: регрессионные модели, модели временных рядов, многокамерные (компарментные) модели, агентные модели и искусственные нейронные сети. Отмечено, что ряд методов (регрессионный анализ, анализ временных рядов, искусственные нейронные сети) относительно просты в реализации, однако требуют наличия достаточно большого объема ретроспективных данных для обучения модели. Многокамерные модели частично лишены этого ограничения, существует возможность быстрого их создания для анализа «новых» и «возвращающихся» инфекций, однако их реализация связана с проблемой неоднородности популяции хозяина. Агентные модели, наиболее совершенно описывающие неоднородность популяции хозяина и социальных взаимодействий в ней, отличаются высокой технической сложностью. **Заключение.** Существующие методы моделирования в эпидемиологии покрывают основные практические задачи в данной отрасли. Вместе с тем, сохраняется потребность в программной реализации алгоритмов моделирования и прогнозирования в виде дружественных пользователю программных средств, что позволит внедрять их в широкую практику специалистов общественного здравоохранения.

**Ключевые слова:** эпидемиологический надзор, статистическая модель, математическая модель, агентная модель, искусственные нейронные сети, прогнозирование

**Для цитирования:** Косова А.А., Чалапа В.И., Ковтун О.П. Методы моделирования и прогнозирования динамики эпидемического процесса инфекционных болезней. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):102–112. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-102-112>

## Methods for modelling and forecasting dynamics of infectious diseases

Anna A. Kosova<sup>1</sup>, Vladislav I. Chalapa<sup>2</sup>✉, Olga P. Kovtun<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> State Research Center of Virology and Biotechnology Vector, Ekaterinburg, Russia

✉ neekewa@yandex.ru

### Abstract

**Introduction** Despite dramatic progress in public health, infectious diseases are common issue leading to significant burden in terms of morbidity and mortality, and emergence and re-emergence of infections and its dynamic are often unpredictable. Infectious diseases modelling and forecasting is effective instrument for policy making in epidemiology. The aim of the review is to systematize current literature on modelling and forecasting in infectious disease epidemiology. **Materials and methods** Literature review in field of modelling and forecasting of infectious diseases without restrictions by publication date was conducted. Publication activity was estimated using text mining software. **Results and discussion** The following most common classes of modelling methods were marked: regression models, time-series models, compartmental models, agent-based models and artificial neural networks. It was noted that a number of methods (regression analysis, time-series models and artificial neural networks) are relatively simple to implement, but a considerable volume of history data is required for teaching these models. Compartmental models are partially free from this restriction, and they can be rapidly developed for assessment of emerging and reemerging infections, but their implementation presents issues caused by host population heterogeneity. Agent-based models that present most complete descriptions of host population heterogeneity and social interactions within it are extremely complex from the technical point of view. **Conclusion** Despite the presence of various mathematical algorithms for disease modelling, the demand for user-friendly statistical software for disease forecasting in field practice is persist.

**Keywords:** surveillance, statistical models, mathematical models, agent-based models, artificial neural networks, forecasting

### For citation:

Kosova AA, Chalapa VI, Kovtun OP. Methods for modelling and forecasting dynamics of infectious diseases. *Ural medical journal*. 2023;22(4):102–112. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-102-112>

### ВВЕДЕНИЕ

Во второй половине XX века в академической среде преобладал оптимизм в отношении готовности человечества к борьбе с инфекционными заболеваниями. Это отразил в своем труде лауреат Нобелевской премии, вирусолог Ф. Бернет, повторив распространенное в то время мнение как ученых, так и неспециалистов: «наиболее вероятный прогноз в отношении будущего инфекционных болезней состоит в том, что с ними будет очень скучно» (“the most likely forecast about the future of infectious disease is that it will be very dull”) [1]. Однако, несмотря на значительный прогресс в обеспечении общественного здоровья, инфекционные болезни остаются широко распространенными, сохраняя одну из лидирующих позиций в структуре глобальной смертности. Появление новых и «возвращение» ранее известных инфекционных болезней, динамика эпидемий по-прежнему остаются труднопредсказуемыми процессами, и в течение только первых 20 лет XXI века человечество столкнулось с такими беспрецедентными угрозами, как SARS (2003 г.), грипп H1N1 (2009 г.), лихорадки

Эбола (2013 г.) и Зика (2016 г.), COVID-19 (2019 г.). В этой связи предсказание развития эпидемического процесса очевидно является мощным инструментом диагностической (аналитической) подсистемы эпидемиологического надзора, способным повысить эффективность борьбы с инфекционными болезнями.

В эпидемиологии предсказание (прогноз) определяют как «метод оценки будущих событий путем экстраполяции существующих тенденций». Отдельно выделяется метод построения сценариев – «предсказание будущих событий на основании серий предположений об альтернативных возможностях, а не на экстраполяции существующих тенденций» [2].

Качество прогноза зависит от ряда условий. Необходим достаточный массив ретроспективных данных, собранных с определенной точностью. Период наблюдения, предшествующий прогнозу, должен содержать информацию о долгосрочных трендах, сезонных и других циклических изменениях, так как подобные повторяющиеся тенденции и в будущем могут воспроизводиться с

большой вероятностью. Качественный учет таких явлений существенно повышает уровень аппроксимации прогнозных значений, полученных в ходе моделирования. Закономерности, обнаруженные в ретроспективных данных, должны находить биологически правдоподобное объяснение с точки зрения природы возбудителя, факторов среды и свойств изучаемой человеческой популяции. Следует учитывать любые вмешивающиеся факторы, такие как изменения классификации, порядка диагностики изучаемого заболевания. Помимо данных, получаемых в рамках функционирования информационной подсистемы эпидемиологического надзора, при построении моделей эпидемического процесса могут применяться и сохранившиеся исторические материалы [3].

При составлении долгосрочного прогноза учитывается действие факторов, которые могут появиться в будущем и оказать влияние на фактический уровень заболеваемости. Это могут быть факторы среды (например, климатические); факторы, связанные с образом жизни изучаемой популяции людей и их готовностью модифицировать свое поведение в зависимости от воспринимаемой степени эпидемиологической угрозы; генетические изменения в популяции возбудителя [4].

Процедура создания прогноза в общем виде состоит из следующих этапов [5]:

1. Определение области и границ прогноза. Объектом прогнозирования должно быть заболевание, представляющее собой актуальную проблему здравоохранения. По типу прогнозируемого события различают модели, прогнозирующие накопленную заболеваемость, срок, длительность и интенсивность подъема заболеваемости. Необходимо определить горизонт прогнозирования: до 3 месяцев (краткосрочный), от 3 месяцев до 2 лет (среднесрочный), свыше двух лет (долгосрочный). При этом для краткосрочного и долгосрочного прогнозирования могут применяться принципиально разные методы.

2. Определение входных переменных. Исследователю необходимо выбрать данные, на которых будет строиться прогноз, глубину анализируемого периода, оценить опасность ошибок, связанных с изменениями классификации изучаемого заболевания и наличие вмешивающихся факторов, способных повлиять на результат прогноза.

3. Оценка качества входных данных и подготовка их к анализу. Исходными данными для построения прогноза могут служить сведения о состоянии здоровья изучаемой популяции (заболеваемость, частота обращения за медицинской помощью), результаты мониторинга циркуляции возбудителей, средовых и социальных факторов. Все первичные материалы проверяются на надежность, оценивается их полнота, наличие пропусков и высказывающихся значений (выбросов).

4. Анализ данных. Изучаются свойства входных

значений: наличие тенденций, сезонных и других циклических изменений. Производится поиск взаимосвязей между различными входными переменными (например, методами корреляционного анализа).

5. Выбор методов прогнозирования и их применение к входным значениям.

6. Сравнение результатов работы различных методов прогнозирования.

7. Выбор окончательного варианта прогноза.

8. Мониторинг ситуации и обновление прогноза.

В эпидемиологии моделирование служит несколькими задачам [6]:

- 1) изучение закономерностей распространения инфекционных заболеваний;

- 2) прогнозирование тенденций эпидемического процесса;

- 3) оценка потенциальной эффективности и планирование профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В практической деятельности эпидемиологов прогнозирование является наиболее очевидным вариантом применения моделирования.

**Цель работы** – на основании данных научной литературы систематизировать существующие методики моделирования и прогнозирования заболеваемости инфекционными болезнями.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Поиск литературы проведен в базе данных Pubmed без временных ограничений. Поскольку поиск по простым ключевым словам дал крайне неспецифические результаты, в поисковый запрос были включены тематические рубрикаторы и операторы исключения. В итоге поиск научных работ производился по следующему запросу: (“epidemics” [mesh terms] OR “infections” [mesh terms]) AND (“forecasting” [mesh terms] OR “models, statistical” [mesh terms]) NOT “therapy” NOT “Cardiovascular” NOT “telemedicine” NOT “cell”». Найденные публикации сохранялись с помощью библиографического менеджера Zotero 5.0.95.1 и проверялись на предмет соответствия тематике обзора в два этапа: просеиванием по названию публикации и тексту резюме, по полному тексту.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе поиска найдена 29 221 публикация. Основная масса научных работ, посвященных изучаемой тематике (68,8 %), вышла в период с 2007 г. по 2021 г., при этом публикационная активность значимо возросла в период пандемии COVID-19 (рис. 1). Статьи, связанные перекрестным цитированием, опубликованы главным образом в 2010–2016 гг.

Из всего многообразия описанных методов моделирования и прогнозирования наиболее активно применяются следующие типы моделей: статистические (регрессионные, модели временных рядов), математические (компаратментные (многокамерные), агентные) и основанные на ма-

шинном обучении (метод случайного леса (random forest), искусственные нейронные сети). Наряду с перечисленным существуют ансамблевые модели:

в них вычисляются веса одиночных прогнозов при их объединении, основываясь на том, насколько хорошо они работали на обучающей выборке.

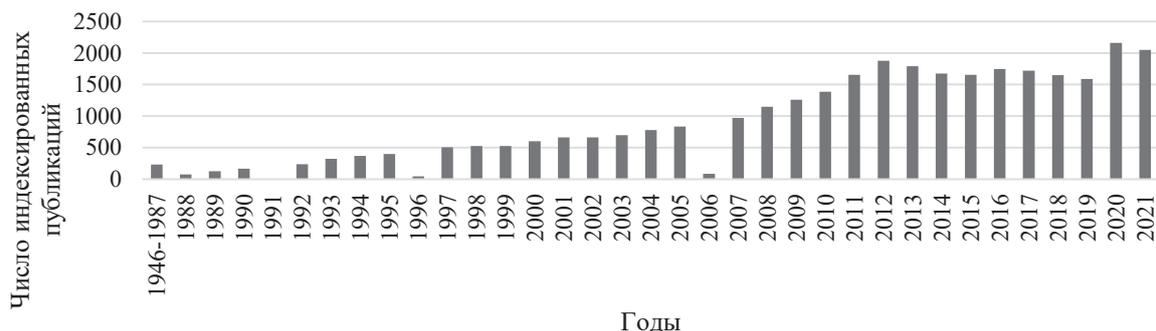


Рис. 1. Динамика публикационной активности на тему моделирования и прогнозирования в эпидемиологии, библиографическая система Pubmed (параметры поиска приведены в тексте)

### Регрессионные модели

Данный класс моделей применяется для описания взаимоотношений между риском неблагоприятного исхода (переменной исхода) и объясняющими переменными. При этом необходимо отметить, что под исходом может пониматься широкий диапазон событий, включая смерть, заболевание, выздоровление, ремиссию. Поскольку в биологических системах параметры редко имеют нормальное распределение, вместо собственно линейных регрессионных моделей чаще применяются обобщенные линейные модели. К этой категории относятся модель Кокса, логистическая регрессия и регрессия Пуассона, отрицательная биномиальная регрессия.

Регрессионные модели строятся из допущения, что тенденции эпидемического процесса зависят от некоторых факторов, интенсивность которых легко измерима. При этом взаимосвязь между переменной исхода и независимыми переменными должна быть биологически объяснима, а риск возможного воздействия вмешивающейся переменной, оказывающей влияние одновременно на переменную исхода и объясняющую переменную по возможности исключен (что является частью регрессионной диагностики).

Прогнозирование на основе регрессионных моделей применяется в отношении инфекционных заболеваний с выраженной сезонностью, когда влияние на эпидемический процесс климатических и других средовых факторов представляется высоковероятным. Поэтому регрессионный анализ нашел широкое применение в прогнозировании эпидемического процесса трансмиссивных инфекций. Например, модель прогнозирования заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Австрии, Германии и Швейцарии основана на таких предикторах, как климатические параметры, характеристика населения, охват профилактическими прививками и индекс плодоношения бука европейского (*Fagus sylvatica*), плодами которого питаются грызуны-прокормители иксодовых кле-

щей [7]. Также модель с похожим принципом была разработана для прогнозирования заболеваемости лихорадкой денге [8]. В работе Chatterjee С. и соавторов продемонстрирована работоспособная модель, предсказывающая заболеваемость малярией, где в качестве предикторов использованы частота лабораторного подтверждения случаев малярии, максимальная температура воздуха, минимальная влажность и численность населения анализируемой территории [9].

Регрессионные модели применяются для прогнозирования и других классов инфекционных заболеваний. Так, для энтеровирусной инфекции было многократно и убедительно показано влияние климатических факторов на заболеваемость [10, 11], что позволило создать модели прогнозирования, в которых в качестве объясняющих переменных использованы интенсивность инсоляции, температура воздуха, влажность и скорость ветра [12]. Существуют также регрессионные модели заболеваемости диарейными инфекциями [13, 14], в том числе ротавирусной инфекцией [15].

Регрессионные модели используются для прогнозирования и заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и оценки эпидемиологической ситуации. Так, Национальная сеть безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety Network, NHSN) Центров контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) США внедрила методику моделирования эпидемического процесса инфекций области хирургического вмешательства, госпитальных пневмоний, катетер-ассоциированных инфекций и ряда других ИСМП с применением отрицательной биномиальной и логистической регрессии. Спрогнозированное число случаев ИСМП применяется для расчета стандартизованного отношения числа случаев заболеваний (Standardized Infection Ratio, SIR), которое вычисляется как отношение числа наблюдаемых случаев к числу спрогнозированных случаев.

При статистически значимом росте показателя делается вывод о возможном эпидемиологическом неблагополучии, при снижении – о возможном недоучете случаев ИСМП [16].

Таким образом, регрессионные модели являются ценным инструментом анализа эпидемиологических данных, раскрывающим детерминанты эпидемического процесса. В отличие от моделей, описывающих передачу инфекции от человека к человеку, прогноз на основе регрессии применим к инфекциям, при которых передача возбудителя происходит опосредованно (с участием водного фактора или переносчика). Вместе с тем, потребность в большом объеме ретроспективных данных затрудняет применение регрессии для моделирования новых и «возвращающихся» инфекций.

#### Анализ временных рядов

Анализ временных рядов с использованием статистического моделирования является одним из наиболее популярных приложений статистических методов в прогнозировании динамики финансовых показателей, в климатологии, космологии, статистической физике и в других отраслях знаний [17]. Метод предполагает изучение структуры временного ряда для последующего прогнозирования путем экстраполяции и включает в себя разложение (декомпозицию) временного ряда с получением четырех основных компонент: тренда (характеризует долговременную тенденцию в данных), циклической компоненты (долговременные циклические колебания, обычно занимающие несколько лет), сезонной компоненты (кратковременные циклические изменения с фиксированной частотой) и нерегулярной компоненты («шум», вызванный действием случайных факторов). Простейшая модель данного класса строится на основе параметров авторегрессии наблюдаемого временного ряда (авторегрессионная модель, AR). Дальнейшее развитие моделей данного класса привело к появлению модели авторегрессии – скользящего среднего (ARMA), интегрированной модели авторегрессии – скользящего среднего (ARIMA) и ряда других. В современной эпидемиологии модель ARIMA нашла применение в анализе и прогнозировании заболеваемости населения при многих болезнях: COVID-19 [18, 19], грипп [20,21], энтеровирусная инфекция [22], острые кишечные инфекции [23], лихорадка денге [24], эпидемический паротит [25], бруцеллез [26], туберкулез [27].

Несмотря на универсальность, модель ARIMA имеет некоторые ограничения на применение при прогнозировании процессов с выраженной сезонностью. Именно поэтому в таких случаях предпочтительно применение модели SARIMA (Seasonal ARIMA, модель сезонной интегрированной авторегрессии – скользящего среднего) [28]. SARIMA является расширением ARIMA, которое явно поддерживает одномерные данные временных рядов с сезонным компонентом. Модель этого класса была

использована для прогнозирования заболеваемости гриппом [29, 30], энтеровирусной инфекцией [12], эпидемическим паротитом [31], холерой [32], геморрагической лихорадкой с почечным синдромом [33], малярией [34].

Наряду с перечисленными моделями ограниченное применение находят адаптивные (самокорректирующиеся) модели. Так, модель Хольта – Уинтерса была применена для прогнозирования заболеваемости кампилобактериозом [35].

Следует отметить, что модели временных рядов, как и регрессионные модели, требуют для анализа достаточно большой набор ретроспективных данных. Вместе с тем, в отличие от регрессионных моделей анализ временных рядов не требует изучения взаимоотношений между моделируемым процессом и объясняющими его независимыми переменными, что делает данный класс моделей относительно простым в применении. Кроме того, анализ временных рядов позволяет моделировать эпидемический процесс инфекций, не передаваемых напрямую от человека к человеку.

#### Многокамерные модели

Исторически наиболее ранним [36] классом моделей в эпидемиологии являются многокамерные модели (compartamental model [37]), в которых возможные состояния индивидов в популяции (в контексте изучаемого инфекционного заболевания) сводятся к набору классов (состояний), а переход из одного класса в другой описывается системой дифференциальных уравнений. Скорость этого перехода вычисляется на основе наблюдений. Модели данного типа дополнительно подразделяют на детерминистские и стохастические, с непрерывными и дискретными параметрами (главным образом временем) [38]. Также существуют модели, в которых переход из класса в класс описывается ветвящимися процессами, такими как марковская цепь Монте-Карло (MCMC) [39, 40].

В простейшей модели SIR три класса: восприимчивый (S – susceptible), инфицированный (I – infected) и выздоровевший (или выбывший, R – recovered/removed) человек. Класс восприимчивых характеризуется отсутствием иммунитета в результате ранее перенесенного заболевания. Численность этого класса увеличивается за счет рождаемости и миграции и уменьшается за счет естественной смертности и перехода в состояние инфицированных. Численность группы инфицированных увеличивается в результате распространения инфекции и уменьшается в результате выздоровления или смерти, в т.ч. естественной. Выздоровевшие и умершие индивиды из класса инфицированных переходят в класс выбывших (рис. 2). Для упрощения модели в отдельных случаях естественное движение населения может не приниматься во внимание [38].

Модель SIR может усложняться путем добавления дополнительных классов. Так, латентный класс E (exposed) описывает индивидов, уже зара-



процесс как систему децентрализованных виртуальных элементов (агентов), взаимодействующих друг с другом и со средой в соответствии с набором правил, определенных исследователем. В таких моделях, названных агентными, процесс моделирования иерархически организован «снизу-вверх» от отдельно взятых элементов к их совокупности, что определяет поведение системы в целом [59]. Агенты могут быть наделены множеством различных свойств, включая принадлежность к социо-экономической группе, плотность контактов внутри нее и за пределами, показатели индивидуального здоровья. Агентные модели характеризуются принципиально более высокой технической сложностью их реализации в сравнении с моделями других классов. Вместе с тем, они точнее описывают неоднородность свойств изучаемой популяции и вероятностей прогнозируемых событий [60].

В эпидемиологии инфекционных болезней агентные модели состоят как минимум из трех компонентов: популяция, социальные взаимодействия и модель передачи инфекции [61]. Последний компонент может быть реализован в виде варианта многокамерной модели, в которую за счет других компонентов привносится необходимая гетерогенность популяции и взаимодействий внутри нее [62].

Агентные модели широко применяются для моделирования эпидемического процесса и ответных мероприятий, в том числе на уровне государственных служб. Существуют модели распространения COVID-19 [63], гриппа А (H5N1) [64] и гриппоподобных заболеваний [65], кори [66], ВИЧ-инфекции [67], норовирусной инфекции в медицинских организациях [68]. Разработаны модели распространения натуральной оспы в случае актов биотерроризма и влияния мер вакцинации [69].

Данный класс моделей особенно ценен возможностью моделировать влияние противоэпидемических и профилактических мероприятий на ход эпидемического процесса и тем самым оценивать их потенциальную эффективность. Их существенным ограничением является трудоемкость создания и калибровки моделей, что затрудняет их оперативное применение в отношении «новых» и «возвращающихся» инфекций.

#### **Искусственные нейронные сети**

С развитием технологий искусственного интеллекта в эпидемиологии стали появляться новые классы моделей. Термин «искусственные нейронные сети» (ИНС) охватывает совокупность широко применяемых методов машинного обучения, имитирующих механизмы, которые действуют в биологических организмах. Вычислительные элементы соединяются между собой посредством связей, имеющих определенные веса, которые играют ту же роль, что и силы синаптических связей в биологических организмах. Каждый вход нейрона масштабируется в соответствии с его весом, что

влияет на результат вычисления функции в каждом элементе. Процесс обучения происходит путем изменения весов связей, соединяющих нейроны. Точно так же, как для обучения биологических систем нужны внешние стимулы, в искусственных нейронных сетях внешним стимулом являются тренировочные данные, содержащие пары значений «вход-выход» той функции, которой должна обучиться сеть. Нейронная сеть использует тренировочные данные, передаваемые ей в качестве входных обучающих примеров, для предсказания (прогнозирования) выходных значений. Тренировочные данные обеспечивают обратную связь, позволяющую корректировать веса в нейронной сети в зависимости от того, насколько адекватен выход, предсказанный для конкретного входного значения. Таким образом, принцип работы ИНС с обучением учителем имеет много общего с регрессионной моделью.

Для моделирования в эпидемиологии применяются ИНС с различной архитектурой. Так, многослойный перцептрон (перцептрон) с обратным распространением ошибки применяется для прогнозирования заболеваемости COVID-19 [70], гриппоподобными [71] и диарейными [72] заболеваниями, энтеровирусной инфекцией [73], малярией [72], клещевым вирусным энцефалитом [74], токсокарозом [75]. Наряду с этим, применяются нейросети с долгой краткосрочной памятью (для прогнозирования заболеваемости гриппом [76] и гриппоподобными заболеваниями [77]), рекуррентные нейросети (для прогнозирования заболеваемости респираторными и кишечными инфекциями [78]), сети радиально-базисных функций (для прогнозирования заболеваемости гепатитом В [79]).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наиболее употребительные классы методов моделирования динамики инфекционных болезней включают статистические модели (регрессионные, модели временных рядов), математические модели (детерминистские и стохастические многокамерные (или компартментные), агентные), а также искусственные нейронные сети. При этом ряд методов (регрессионный анализ, анализ временных рядов, искусственные нейронные сети) относительно просты в реализации, однако требуют наличия достаточно большого объема ретроспективных данных для обучения модели. Многокамерные модели частично лишены этого ограничения, существует возможность быстрого их создания для анализа «новых» и «возвращающихся» инфекций, однако их реализация связана с проблемой неоднородности популяции хозяина. Агентные модели, наиболее совершенно описывающие неоднородность популяции хозяина и социальных взаимодействий в ней, отличаются высокой технической сложностью.

Таким образом, современная эпидемиология

располагает многообразием методов математического моделирования, способным охватить весь спектр потребностей специалистов общественного здравоохранения. Очевидно, необходима реализация подобных методов в виде доступных и дружественных пользователю программных про-

дуктов, а также дополнительная профессиональная подготовка эпидемиологов в области анализа данных. Оптимальным решением представляется создание отраслевого программного обеспечения, пригодного в том числе для образовательных целей.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

The authors state that there is no external funding for the study.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Burnet FM, White DO. Natural History of Infectious Disease. CUP Archive. 1972. pp. 263.
2. A dictionary of epidemiology, 4th ed., ed. Last J.M. New York ; Oxford University Press : 2001. pp. 73.
3. Chowell G, Nishiura H, Bettencourt LM. Comparative estimation of the reproduction number for pandemic influenza from daily case notification data. *J R Soc Interface*. 2007;4(12):155–166. <http://doi.org/10.1098/rsif.2006.0161>.
4. Forecasting in communicable diseases. WHO Eastern Mediterranean Region Part I. *Wkly Epidemiol Rec*. 2000;75(10):80–83.
5. Forecasting in communicable diseases. WHO Eastern Mediterranean Region. Part II. Steps for effective forecasting. *Rel Epidemiol Hebd*. 2000;75(16):126–129.
6. Daley DJ, Gani J. Epidemic Modelling: An Introduction. Cambridge University Press : 2001. 213 p.
7. Rubel F, Brugger K. Tick-borne encephalitis incidence forecasts for Austria, Germany, and Switzerland. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;11(5):101437. <http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101437>.
8. Liu-Helmersson J, Quam M, Wilder-Smith A et al. Climate change and aedes vectors: 21st century projections for dengue transmission in Europe. *EBioMedicine*. 2016;7:267–277. <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.046>.
9. Chatterjee C, Sarkar RR. Multi-step polynomial regression method to model and forecast malaria incidence. *PLoS One*. 2009;4(3):e4726. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0004726>.
10. Pons-Salort M, Oberste M, Pallansch M et al. The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(12):3078–3083. <http://doi.org/10.1073/pnas.1721159115>.
11. Xiao X, Gasparini A, Huang J et al. The exposure-response relationship between temperature and childhood hand, foot and mouth disease: A multicity study from mainland China. *Environ Int*. 2017;100:102–109. <http://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.021>.
12. Fu T, Chen T, Dong Z et al. Sun development and comparison of forecast models of hand-foot-mouth disease with meteorological factors. *Sci Rep*. 2019;9:1–7. <http://doi.org/10.1038/s41598-019-52044-5>.
13. Horn L, Hajat A, Sheppard L et al. Ebi Association between Precipitation and Diarrheal Disease in Mozambique. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):709. <http://doi.org/10.3390/ijerph15040709>.
14. Thompson CN, Zelner JL, Nhu TDH et al. The impact of environmental and climatic variation on the spatiotemporal trends of hospitalized pediatric diarrhea in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Health Place*. 2015;35:147–154. <http://doi.org/10.1016/j.healthplace.2015.08.001>.
15. Bhandari D, Bi P, Dhimal M et al. Non-linear effect of temperature variation on childhood rotavirus infection: A time series study from Kathmandu, Nepal. *Sci Total Environ*. 2020;748:141376. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141376>.
16. Mu Y, Edwards JR, Horan TC et al. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the National Healthcare Safety Network. *Inf Contr Hosp Epidemiol*. 2011;32(10):970–986.
17. Плотников А.Н. Элементарная теория анализа и статистическое моделирование временных рядов. 1-е издание. С-Пб ; Издательство Лань : 2016. С. 220.  
Plotnikov AN. Elementary Theory of Analysis and Statistical Modeling of Time Series. 1st edition. St. Petersburg ; Lan' Publisher : 2016. pp. 220.
18. Benvenuto D, Giovanetti M, Vassallo L et al. Application of the ARIMA model on the COVID-2019 epidemic dataset. *Data Brief*. 2020;29:105340. <http://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105340>.
19. Sahai AK, Rath N, Sood V, Singh MP. ARIMA modelling & forecasting of COVID-19 in top five affected countries. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1419–1427. <http://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.042>.
20. Wang C, Li Y, Feng W et al. Epidemiological Features and Forecast Model Analysis for the Morbidity of Influenza in Ningbo, China, 2006–2014. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6):559. <http://doi.org/10.3390/ijerph14060559>.
21. Rao X, Chen Z, Dong H et al. Yan Epidemiology of influenza in hospitalized children with respiratory tract infection in Suzhou area from 2016 to 2019. *J Med Virol*. 2020;92(12):3038–3046. <http://doi.org/10.1002/jmv.26015>.
22. Liu L, Luan RS, Yin F et al. Predicting the incidence of hand, foot and mouth disease in Sichuan province, China using the ARIMA model. *Epidemiol Infect*. 2016;144(1):144–151. <http://doi.org/10.1017/S0950268815001144>.

23. Fang X, Liu W, Ai J et al. Forecasting incidence of infectious diarrhea using random forest in Jiangsu Province, China. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):222. <http://doi.org/10.1186/s12879-020-4930-2>.
24. Cortes F, Turchi Martelly MC, Arraes de Alencar Ximenes R et al. Time series analysis of dengue surveillance data in two Brazilian cities. *Acta Trop.* 2018;182:190–197. <http://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.03.006>.
25. Zha W-T, Li W-T, Zhou N et al. Effects of meteorological factors on the incidence of mumps and models for prediction, China. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):468. <http://doi.org/10.1186/s12879-020-05180-7>.
26. Wang L, Liang C, Wu W et al. Epidemic Situation of Brucellosis in Jinzhou City of China and Prediction Using the ARIMA Model. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:1429462. <http://doi.org/10.1155/2019/1429462>.
27. Ветров В.В., Лялина Л.В., Плавинский С.Л., Историк О.А. Оценка проявлений и прогнозирование заболеваемости туберкулезом на территориях Северо-Запада России. Профилактическая и клиническая медицина. 2020;1(74):51–57.
- Vetrov VV, Lyalina LV, Plavinskii SL, Historik OA. Assessment of manifestations and prediction of morbidity in the North-West of Russia. *Preventive and Clinical Medicine = Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2020;1(74):51–57. (In Russ.).
28. Nobre FF, Monteiro AB, Telles PR, Williamson GD. Dynamic linear model and SARIMA: a comparison of their forecasting performance in epidemiology. *Stat Med.* 2001;20(20):3051–3069. <http://doi.org/10.1002/sim.963>.
29. Lu J, Meyer S. Forecasting flu activity in the United States: benchmarking an endemic-epidemic beta model. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1381. <http://doi.org/10.3390/ijerph17041381>.
30. Cong J, Ren M, Xie S, Wang P. Predicting seasonal influenza based on SARIMA model, in Mainland China from 2005 to 2018. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(23):E4760. <http://doi.org/10.3390/ijerph16234760>.
31. Xu Q, Li R, Liu Y et al. Forecasting the incidence of mumps in Zibo City based on a SARIMA model. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(8):925. <http://doi.org/10.3390/ijerph14080925>.
32. Daisy SS, Saiful Islam AKM, Akanda AS et al. Developing a forecasting model for cholera incidence in Dhaka megacity through time series climate data. *J Water Health.* 2020;18(2):207–223. <http://doi.org/10.2166/wh.2020.133>.
33. Qi C, Zhang D, Zhu Y et al. SARFIMA model prediction for infectious diseases: application to hemorrhagic fever with renal syndrome and comparing with SARIMA. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):243. <http://doi.org/10.1186/s12874-020-01130-8>.
34. Ebhuoma O, Gebreslasie M, Magubane L. A Seasonal autoregressive integrated moving average (SARIMA) forecasting model to predict monthly malaria cases in KwaZulu-Natal, South Africa. *S Afr Med J.* 2018;108(7):573–578. <http://doi.org/10.7196/SAMJ.2018.v108i7.12885>.
35. Al-Sakkaf A, Jones G. Comparison of time series models for predicting campylobacteriosis risk in New Zealand. *Zoonoses Public Health.* 2014;61(3):167–174. <http://doi.org/10.1111/zph.12046>.
36. Kermack WO, McKendrick AG, Walker GT. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc R Soc A.* 1927;115(772):700–721. <http://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>.
37. Герасимов А.Н. Модели и статистический анализ в эпидемиологии инфекционных заболеваний. Тихоокеанский Медицинский Журнал 2019;3(77):80–83.
- Gerasimov AN. Models and statistical analysis in infectious disease epidemiology. *Pacific Medical Journal = Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2019;3(77):80–83. (In Russ.).
38. Anderson RM, Anderson B, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford university press : 1992. pp. 122–144.
39. Nouvellet P, Cori A, Garske T et al. A simple approach to measure transmissibility and forecast incidence. *Epidemics.* 2018;22:29–35. <http://doi.org/10.1016/j.epidem.2017.02.012>.
40. Gaythorpe KAM, Trotter CL, Conlan AJK. Modelling norovirus transmission and vaccination. *Vaccine.* 2018;36(37):5565–5571. <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.053>.
41. Li MY, Muldowney JS. Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Math Biosci.* 1995;125(2):155–164. [http://doi.org/10.1016/0025-5564\(95\)92756-5](http://doi.org/10.1016/0025-5564(95)92756-5).
42. Weidemann F, Dehnert M, Koch J et al. Bayesian parameter inference for dynamic infectious disease modelling: rotavirus in Germany. *Stat Med.* 2014;33(9):1580–1599. <http://doi.org/10.1002/sim.6041>.
43. Носова Е.А. Модели контроля и распространения ВИЧ-инфекции. Математическая биология и биоинформатика. 2012;7(2):632–675.
- Nosova EA. Models for control and spread of HIV. *Mathematical Biology and Bioinformatics = Matematicheskaya biologiya i bioinformatika.* 2012;7(2):632–675. (In Russ.).
44. Inaba H. Age-structured homogeneous epidemic systems with application to the MSEIR epidemic model. *J Math Biol.* 2007;54(1):101–146. <http://doi.org/10.1007/s00285-006-0033-y>.
45. Liu X-X, Fong SJ, Dey N et al. A new SEAIRD pandemic prediction model with clinical and epidemiological data analysis on COVID-19 outbreak. *Appl Intell.* 2021;51:4162–4198. <http://doi.org/10.1007/s10489-020-01938-3>.
46. Goic M, Bozanic-Leal MS, Badal M, Basso LJ. COVID-19: Short-term forecast of ICU beds in times of crisis. *PLoS ONE.* 2021;16(1):e0245272. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0245272>.
47. IHME COVID-19 Forecasting Team. Modeling COVID-19 scenarios for the United States. *Nat Med.* 2021;27(1):94–105. <http://doi.org/10.1038/s41591-020-1132-9>.
48. Zhou L, Li J, Shi D et al. Huang predicting influenza epidemic for United States. *Int J Environ Health Res.* 2020;1231–1237. <http://doi.org/10.1080/09603123.2020.1866754>.
49. Leonenko VN, Ivanov SV. Prediction of influenza peaks in Russian cities: Comparing the accuracy of two SEIR models. *Math Biosci Eng MBE.* 2018;15(1):209–232. <http://doi.org/10.3934/mbe.2018009>.
50. Olson DR, Lopman BA, Konty KJ et al. Surveillance data confirm multiyear predictions of rotavirus dynamics in New

- York City. *Sci Adv*. 2020;6(9):P. eaax0586. <http://doi.org/10.1126/sciadv.aax0586>.
51. Кудрявцев В.В., Миндлина А.Я., Герасимов А.Н. с соавт. К вопросу о распространенности ротавирусной инфекции на различных территориях. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014;3(76):22–28.
- Kudryavtsev VV, Mindlina AY, Gerasimov AN et al. To the question on the prevalence of rotavirus infection in different areas. *Epidemiology and vaccine prophylaxis = Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2014;3(76):22–28. (In Russ.).
52. Lai C-C, Jiang D-S, Wu H-M, Chen H-H. A dynamic model for the outbreaks of hand, foot, and mouth disease in Taiwan. *Epidemiol Infect*. 2016;144(7):1500–1511. <http://doi.org/10.1017/S0950268815002630>.
53. Caudron Q, Mahmud AS, Metcaff CJE et al. Predictability in a highly stochastic system: final size of measles epidemics in small populations. *J R Soc Interface*. 2015;12(102):20141125. <http://doi.org/10.1098/rsif.2014.1125>.
54. Pitman R, Jarman B, Coker R. Tuberculosis transmission and the impact of intervention on the incidence of infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(6):485–491. <http://doi.org/10.5588/09640569512986>.
55. Плавинский С.Л. Математическое моделирование распространения инфекций, передающихся половым путем. Значение для общественного здоровья и здравоохранения. Медицина. 2013;1(2):29–37.
- Plavinsky SL. Mathematical modeling of sexually transmitted infections spread. Public health implications. *Meditsina = Medicine*. 2013;1(2):29–37. (In Russ.).
56. Герасимов А.Н. Динамика эпидемического процесса с антибиотикоустойчивым вариантом возбудителя. Математическое Моделирование. 2019;31(3):109–123. <http://doi.org/10.1134/S0234087919030080>.
- Gerasimov AN. The dynamics of the epidemic process with antibiotic-resistant variant of the pathogen. *Mathematical Modeling = Matematicheskoye modelirovaniye*. 2019;31(3):109–123. (In Russ.). <http://doi.org/10.1134/S0234087919030080>.
57. Baroyan OV, Rvachev LA, Basilevsky UV et al. Computer modelling of influenza epidemics for the whole country (USSR). *Adv Appl Probab*. 1971;3(2):224–226. <http://doi.org/10.2307/1426167>.
58. Roberts M, Andraesen V, Lloyd A, Pellis L. Nine challenges for deterministic epidemic models. *Epidemics*. 2015;10:49–53. <http://doi.org/10.1016/j.epidem.2014.09.006>.
59. Epstein JM, Axtell R. Growing artificial societies: social science from the bottom up. Brookings Institution Press : 1996. pp. 165.
60. Railsback SF. Agent-based and individual-based modeling: a practical introduction. 2nd edition. Princeton, NJ ; Princeton University Press : 2019. pp. 360.
61. Eubank S, Guclu H, Kumar VSA et al. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature*. 2004;429(6988):180–184. <http://doi.org/10.1038/nature02541>.
62. Chowell G, Sattenspiel L, Bansal S, Viboud C. Mathematical models to characterize early epidemic growth: A Review. *Phys Life Rev*. 2016;18:66–97. <http://doi.org/10.1016/j.plrev.2016.07.005>.
63. Hoertel N, Blanchier M, Blanco C et al. A stochastic agent-based model of the SARS-CoV-2 epidemic in France. *Nat Med*. 2020;26(9):1417–1421. <http://doi.org/10.1038/s41591-020-1001-6>.
64. Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*. 2005;437(7056):209–214. <http://doi.org/10.1038/nature04017>.
65. Влад А.И., Санникова Т.Е., Романюха А.А. Моделирование распространения респираторных вирусных инфекций в городе: мультиагентный подход. Математическая биология и биоинформатика / 2020;15(2):338–356. <http://doi.org/10.17537/2020.15.338>
- Vlad AI, Sannikova TE, Romanyukha AA. Transmission of acute respiratory infections in a city: agent-based approach. *Mathematical Biology and Bioinformatics = Matematicheskaya biologiya i bioinformatika*. 2020;15(2):338–356. (In Russ.). <http://doi.org/10.17537/2020.15.338>.
66. Enanoria WTA, Liu F, Zipprich J et al. The Effect of Contact Investigations and Public Health Interventions in the Control and Prevention of Measles Transmission: A Simulation Study. *PloS One*. 2016;11(12):e0167160. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0167160>.
67. Escudero DJ, Lurie MN, Meyer KH et al. Acute HIV infection transmission among people who inject drugs in a mature epidemic setting. *AIDS Lond Engl*. 2016;30(16):2537–2544. <http://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001218>.
68. Bartsch SM, Huang SS, Wong KF et al. The spread and control of norovirus outbreaks among hospitals in a region: a simulation model. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(2):P. ofu030. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofu030>.
69. Cummings D, Burke DS, Epstein JM et al. Toward a containment strategy for smallpox bioterror: an individual-based computational approach. Brookings Institution Press : 2004. 68 p. URL: <https://www.brookings.edu/research/toward-a-containment-strategy-for-smallpox-bioterror-an-individual-based-computational-approach/>.
70. Torrealba-Rodriguez O, Conde-Gutiérrez RA, Hernández-Javier AL. Modeling and prediction of COVID-19 in Mexico applying mathematical and computational models. *Chaos Solitons Fractals*. 2020;138:109946. <http://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109946>
71. Hu H, Wang H, Wang F et al. Prediction of influenza-like illness based on the improved artificial tree algorithm and artificial neural network. *Sci Rep*. 2018;8(1):4895. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-23075-1>.
72. Sahai AK, Mandal R, Joseph S et al. Development of a probabilistic early health warning system based on meteorological parameters. *Sci Rep*. 2020;10(1):14741. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-71668-6>.
73. Liu W, Bao C, Zhou Y et al. Forecasting incidence of hand, foot and mouth disease using BP neural networks in Jiangsu province, China. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):828. <http://doi.org/10.1186/s12879-019-4457-6>.
74. Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В., Салдан И.П., Баландович Б.А. Роль нейросетевого эпидемиологического прогнозирования в системах социально-гигиенического мониторинга и эпидемиологического надзора за заболеваемостью клещевым энцефалитом и другими клещевыми природно-очаговыми инфекциями. Санитарный Врач.

2019;12:28–35. <http://doi.org/10.33920/med-08-1912-03>.

Shirokostup SV, Lukyanenko NV, Saldan IP, Balandovich BA. Role of epidemiological forecasting on the basis of neural network in the systems of social hygiene monitoring and epidemiological surveillance over the incidence of tick-borne encephalitis and other tick-borne natural focal infections. *Sanitary Doctor = Sanotarniy vrach*. 2019;12:28–35. (In Russ.). <http://doi.org/10.33920/med-08-1912-03>.

75. Косова А.А., Ким А.В., Ким П.С. с соавт. Математическое и компьютерное моделирование некоторых биомедицинских процессов. М. – Ижевск ; Ижевский институт компьютерных исследований : 2012. 112 с.

Kosova AA, Kim AV, Kim PS. et al. Mathematical and computer modeling of some biomedical processes. М – Izhevsk ; Izhevsk Institute for Computer Research : 2012. 112 p. (In Russ.).

76. Zhu X, Fu B, Yang Y et al. Attention-based recurrent neural network for influenza epidemic prediction. *BMC Bioinformatics*. 2019;20(Suppl 18):575. <http://doi.org/10.1186/s12859-019-3131-8>.

77. Volkova S, Ayton E, Porterfield K, Corley CD. Forecasting influenza-like illness dynamics for military populations using neural networks and social media. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188941. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0188941>.

78. Guo Z, He K, Xiao D. Early warning of some notifiable infectious diseases in China by the artificial neural network. *R Soc Open Sci*. 2020;7(2):191420. <http://doi.org/10.1098/rsos.191420>.

79. Wei W, Jiang J, Liang H et al. Application of a combined model with Autoregressive Integrated Moving Average (ARIMA) and Generalized Regression Neural Network (GRNN) in forecasting hepatitis incidence in Heng County, China. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156768. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0156768>.

#### Сведения об авторах

##### **А.А. Косова**

– кандидат медицинский наук, доцент,  
kosova\_anna2003@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>

##### **В.И. Чалапа**

– аспирант  
neekewa@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

##### **О.П. Ковтун**

– академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор  
usma@usma.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

#### Information about authors

##### **A.A. Kosova**

– PhD in Medicine, Associated Professor,  
kosova\_anna2003@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>

##### **V.I. Chalapa**

– Postgraduate student  
neekewa@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

##### **O.P. Kovtun**

– RAS Academician, Doctor of Science (Medicine),  
Professor  
usma@usma.ru,  
<http://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Статья поступила в редакцию 07.11.2022;  
одобрена после рецензирования 17.01.2023;  
принята к публикации 03.07.2023.

The article was submitted 07.11.2022; approved  
after reviewing 17.01.2023; accepted for publication  
03.07.2023.

## Телемедицина инсульта: вчера, сегодня и завтра

Андрей Марисович Алашеев<sup>✉</sup>, Андрей Августович Белкин,  
Елена Васильевна Праздничкова

Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия  
<sup>✉</sup> [alashchev@live.ru](mailto:alashchev@live.ru)

### Аннотация

**Введение.** Телемедицина, вписываясь в длинную цепь событий судьбы пациента, осуществляет интегрирующую роль, что позволяет контролировать все этапы оказания помощи больным с инсультом. **Цель исследования** – проанализировать и систематизировать данные научной литературы в контексте развития телемедицины инсульта. **Материалы и методы.** Нарративный обзор составлен по литературным источникам, найденным в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и информационной базе National Library of Medicine (PubMed.gov) по ключевым словам «телемедицина», «инсульт», “telemedicine”, “stroke”, “telectroke” за период с 1999 по 2022 годы. **Результаты и обсуждение.** Появление тромболитической терапии, воспринимаемой как рискованное лечение, недостаток специалистов для обеспечения круглосуточных дежурств, требование регулирующих органов повышать качество помощи и технологические улучшения в пропускной способности передачи данных послужили развитию телемедицины инсульта в первом десятилетии XXI века. Во втором десятилетии XXI века телемедицина инсульта, изначально зародившаяся в Северной Америке и Западной Европе, стала широко распространяться по всему миру. Пандемия новой коронавирусной инфекции на рубеже третьего десятилетия XXI века дала мощный импульс развитию телемедицины в целом и стала третьим стимулом развития телемедицины инсульта. Телемедицина инсульта расширяет границы клинической практики, делая специализированную помощь более доступной и менее зависимой от наличия кадров на местах. **Заключение.** Дальнейшее развитие телемедицины инсульта будет идти по трем направлениям: (1) дистанционное ведение больных станет рутинной клинической практикой; (2) телемедицина инсульта станет более персонализированной; и (3) региональные телемедицинские сети будут объединяться в национальные и международные, появятся сети инсультных телесетей.

**Ключевые слова:** телемедицина инсульта, телемедицина, инсульт, обзор, телекоммуникация, телеконсультация

**Для цитирования:** Алашеев А.М., Белкин А.А., Праздничкова Е.В. Телемедицина инсульта: вчера, сегодня и завтра. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):113–118. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-113-118>

© Алашеев А.М., Белкин А.А., Праздничкова Е.В., 2023  
© Alashchev A.M., Belkin A.A., Prazdnichkova E.V., 2023

## Stroke telemedicine: yesterday, today and tomorrow

Andrej M. Alasheev✉, Andrej A. Belkin, Elena V. Prazdnichkova

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No 1

✉ alasheev@live.ru

### Abstract

**Introduction** Telemedicine, by fitting into the long chain of events of the patient's fate, plays an integrative role, allowing all stages of stroke care to be monitored. **The aim of the study** was to analyse and systematise the scientific literature in the context of the development of telemedicine for stroke. **Materials and methods** Narrative review is compiled from literature sources found in the scientific electronic library eLIBRARY.RU and the National Library of Medicine database (PubMed.gov) using the keywords "telemedicine", "stroke", "telestroke" for the years 1999 to 2022. **Results and discussion** The emergence of thrombolytic therapy perceived as a risk treatment, the lack of specialists to provide round-the-clock care, the requirement of regulatory authorities to improve the quality of care and technological improvements in data transmission capacity served to develop stroke telemedicine in the first decade of the 21st century. In the second decade of the 21st century telestroke, which initially originated in North America and Western Europe, began to spread widely around the world. The pandemic of a new coronavirus infection at the turn of the third decade of the 21st century provided the greatest impetus for the development of telemedicine in general and was the third impetus for the development of stroke telemedicine. Stroke telemedicine is pushing the boundaries of clinical practice, making specialised care more accessible and less dependent on local manpower. **Conclusion** Further evolution of telemedicine for stroke will proceed in three directions: (1) telemedicine for stroke will become routine clinical practice; (2) telemedicine for stroke will become more personalized; and (3) regional telestroke networks will be connected to national and international telestroke networks, and stroke telemedicine networks will develop.

**Keywords:** telestroke, telemedicine, stroke, review, telecommunication, remote consultation

### For citation:

Alasheev AM, Belkin AA, Prazdnichkova EV. Stroke telemedicine: yesterday, today and tomorrow. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):113–118. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-113-118>

### ВВЕДЕНИЕ

Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний требует поиска новых путей решения проблемы, поскольку существующие подходы не являются целостными и универсальными [1]. Пациенты с инсультом составляют одну из самых сложных категорий неврологических больных. Для их успешного ведения необходима этапность оказания медицинской помощи и своевременная маршрутизация в больницы более высокого уровня, где есть современная нейровизуализация, нейрохирургия, нейрореанимация и нейрореабилитация. Однако не всех пациентов в силу возможной необратимости повреждения головного мозга целесообразно перенаправлять в медицинские организации следующего уровня. В таком случае телемедицина становится решением дилеммы маршрутизации и способствует доступности высококвалифицированных кадров. С помощью информационно-коммуникационных технологий медицинские организации получают доступ к знаниям и опыту редких высокоспециализированных специалистов, которыми являются нейрохирурги, нейрореаниматологи, нейрорентгенологи и нейрореабилитологи,

вне зависимости от удаленности больного. Узкий специалист с помощью дистанционного осмотра (телеприсутствия) помогает консультируемой стороне определиться с тактикой ведения больного: решить вопрос перевода больного на следующий этап оказания медицинской помощи (телемаршрутизация) или дать рекомендации по лечению на месте с последующим динамическим наблюдением (телемониторинг) для своевременного пересмотра тактики. В телеконсультациях подобного рода возможно дистанционное участие нескольких узких специалистов (телеконсилиум), в том числе из разных телеконсультирующих организаций. Таким образом, телемедицина, вписываясь в длинную цепь событий судьбы пациента, осуществляет интегрирующую роль, что позволяет контролировать все этапы оказания помощи больным с инсультом. В связи с этим актуальным становится обзор истории становления телемедицины инсульта и перспективы развития данного направления.

**Цель исследования** – проанализировать и систематизировать данные научной литературы в контексте развития телемедицины инсульта.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников был осуществ-

включен в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и информационной базе National Library of Medicine (PubMed.gov) по ключевым словам: «телемедицина», «инсульт», “telemedicine”, “stroke”, “telestroke”. В исследование включены оригинальные или обзорные статьи, содержащие информацию по теме телемедицины инсульта и опубликованные за период с 1999 по 2022 годы на русском или английском языках.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным PubMed с 1999 года, когда S. Levine и M. Gorman впервые ввели термин «телемедицина инсульта» (telestroke) [2], по декабрь 2022 года опубликована 531 научная работа по теме телемедицины инсульта, которая относительно мало представлена в научной литературе. Для сравнения за аналогичный период времени по телемедицине (telemedicine) вышло 51 544 публикации. За период с 2020 по 2022 годы по теме телемедицина инсульта опубликована 201 (38 %) научная работа, а по телемедицине – 20 071 (39 %), что отражает общий международный интерес к теме телемедицины за последние годы.

Становление телемедицины инсульта связано с появлением тромболитической терапии. Наличие эффективных технологий лечения, хотя и воспринимаемых как рискованные, недостаток специалистов для обеспечения круглосуточных дежурств, требования регулирующих органов о повышении качества помощи и технологические улучшения в пропускной способности передачи данных, – все это послужило развитию телемедицины инсульта. Это позволяет сельским и районным больницам проводить тромболитическую терапию пациентам на месте вместо того, чтобы переводить их в специализированные сосудистые центры [3].

За первое десятилетие XXI века отмечался рост числа телемедицинских инсультных сетей. Так по данным опроса, опубликованного в 2012 году, в США насчитывалось уже 56 сетей [4]. Одновременно наращивалась техническая оснащенность больниц и развитие компьютеризированных систем в здравоохранении. Произошел переход от простой видеоконференцсвязи к компьютеризированным телемедицинским системам, удовлетворяющим следующим требованиям: высококачественная видеоконференцсвязь, интеграция с нейровизуализацией, мобильность (портативность), поддержка принятых решений, техническая поддержка, интеграция с электронной историей болезни, быстрая доступность телеконсультанта [5]. В 2008 году при Saarland University Hospital (Гамбург, Германия) организована первая мобильная инсультная бригада, в работе которой применялась телемедицинская технология [6].

Во втором десятилетии XXI века телемедицина инсульта, изначально зародившаяся в Северной Америке и Западной Европе, стала широко распространяться по всему миру. Были созданы телемедицинские инсультные сети в России [7], странах Восточной Европы [8, 9], Азии [10, 11, 12], Южной

Америке [13, 14] и Австралии [15]. Между Камбоджей и Таиландом создана первая трансграничная телемедицинская сеть [16]. По мере роста числа телемедицинских инсультных сетей экспоненциально растет количество публикаций и накапливается научная доказательная база по данной теме [17–19]. Публикуются рекомендации по телемедицине инсульта в Северной Америке [20–22] и Европе [23].

Если в первой декаде XXI века стимулом развития телемедицины инсульта была тромболитическая терапия, то во втором десятилетии новым стимулом для телемедицины инсульта стала внутрисосудистая тромбэмболектомия [24]. Необходимость отбора больных на внутрисосудистую тромбэмболектомию не только укрепила сети первичных сосудистых отделений, но и ускорила развитие телемедицины догоспитального этапа [25] и мобильных инсультных бригад [26].

Пандемия новой коронавирусной инфекции на рубеже третьего десятилетия XXI века дала мощный импульс развитию телемедицины в целом и стала третьим стимулом развития телемедицины инсульта в частности [28, 29]. Телемедицину стали применять не только между различными больницами, но и внутри больниц [30]. Пандемия ускорила применение и интеграцию телемедицины на всех этапах оказания помощи больным с инсультом [31]. Фактически умение и практика дистанционного обследования и лечения больных стали необходимыми навыками современного врача.

Ожидается, что признание врачами и пациентами возможностей телемедицины и ее преимуществ, связанных с доступностью дистанционной медицинской помощи, приведет к расширению применения телемедицины на всем континуме оказания помощи больным с инсультом [28, 31].

Появление больниц, выполняющих внутрисосудистую тромбэмболектомию при инсульте, потребовало более сложной маршрутизации [24], в связи с чем возросла роль телемедицины на догоспитальном этапе [25]. Применение телемедицинских технологий для отбора больных на внутрисосудистую тромбэмболектомию на догоспитальном этапе сократит время от начала заболевания до выполнения вмешательства [33]. В случае доставки больного, подходящего для внутрисосудистой тромбэмболектомии, в больницу, где данная манипуляция не выполняется, телемедицина позволит уточнить показания и оптимизировать дальнейшую маршрутизацию больного [34] или направить специализированную нейроинтервенционную бригаду для выполнения внутрисосудистой тромбэмболектомии на месте [35].

Развитие роботизированной эндоваскулярной хирургии позволит с помощью телемедицинских технологий выполнять неотложные внутрисосудистые вмешательства при инсульте, такие как церебральная ангиография, внутрисосудистая тромбэмболектомия и эмболизация аневризмы, в

центрах, где необходимые специалисты недоступны на месте или недостаточно опытны [36]. В будущем по мере развития роботизированной нейрохирургии аналогично возможно будет выполнять открытые нейрохирургические операции, прежде всего малоинвазивные [37].

Пандемия новой коронавирусной инфекции существенно ускорила развитие телемедицины критических состояний. Опробованные цифровые технологии, такие как теленаставничество, телеприсутствие, мониторинг с помощью робототехники и искусственного интеллекта, могут стать основой для создания национальных телемедицинских сетей экстренной и неотложной помощи [38].

Большинство пациентов нуждается в реабилитации после инсульта. Как правило, реабилитацию проводят медицинские специалисты в стационарах или в условиях поликлиники. Телереабилитация может быть более доступным, удобным и менее дорогостоящим способом обеспечения реабилитации, и использоваться для улучшения ряда исходов, включая физическое функционирование и эмоциональное состояние [39].

В целях диспансерного наблюдения больных после инсульта возможно проведение телемедицинских консультаций, в том числе на дому в формате «врач-пациент» [40]. Виртуальные визиты на дому были хорошо приняты пациентами, признаны врачами безопасными и позволили избежать ненужных поездок и расходов [41]. Теленеврология может способствовать выявлению и ведению постинсультных неврологических заболеваний [42].

Использование искусственного интеллекта с машинным обучением для быстрого анализа изображений и записей в электронных медицинских картах может стать революционным для телемедицины инсульта [43]. Сокращение времени принятия решений и повышение их точности позволит оптимизировать рабочий процесс. Искусственный интеллект – это развивающаяся технология, которая будет совершенствоваться со временем, имея бесконечный потенциал для улучшения медицинской помощи.

Усовершенствование смартфонов и их повсеместность сделают телемедицину общедоступной [44]. Носимые устройства, подключенные к смартфонам пациентов, могут выявить фибрилляцию предсердий, как возможную причину инсульта [45]. В будущем пациентов можно будет обследо-

вать удаленно через личные смартфоны, в том числе при обращении в службу скорой медицинской помощи [46].

Технология беспроводных сетей следующего поколения (5G) с ее высокой скоростью и надежностью, увеличенной пропускной способностью передачи данных и меньшим энергопотреблением трансформирует телемедицину и здравоохранение в целом. Эта технология содержит в себе большой потенциал. Дистанционное наблюдение за пациентами с помощью носимых устройств, лечебно-диагностические технологии на основе дополненной и виртуальной реальности, усиленные искусственным интеллектом роботизированные операции, сопровождение бригад скорой медицинской помощи в режиме реального времени – все это примеры использования 5G технологии [47].

Будущее медицины уже невозможно представить без телемедицины, которая расширяет границы клинической практики, делая специализированную помощь более доступной и менее зависимой от наличия кадров на местах. При этом необходимо учитывать, что даже при современном уровне развития информационно-коммуникационных технологий телемедицина неспособна заменить традиционное (очное) присутствие врача-невролога у постели больного, поэтому должна рассматриваться как вынужденная мера, когда телеприсутствие невролога лучше, чем его полное отсутствие.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дальнейшее развитие телемедицины инсульта будет идти по трем направлениям. Во-первых, дистанционное ведение больных станет рутинной клинической практикой на всем континууме оказания медицинской помощи больным с инсультом. Во-вторых, по мере развития технологий мобильной связи и увеличения количества носимых медицинских устройств телемедицина инсульта станет более персонифицированной, а большинство телемедицинских консультаций будут проводиться в формате «врач – пациент». В-третьих, региональные телемедицинские сети будут объединяться в национальные и межнациональные – появятся сети инсультных телесетей (telestroke network of networks) с возможным их объединением в глобальную телемедицинскую инсультную сеть (global telestroke network), что ускорит распространение лучших клинических практик по всему миру.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Источник финансирования**

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

**Этическая экспертиза** не требуется.

**Информированное согласие** не требуется.

#### **Conflicts of interests**

The authors declare no conflicts of interests.

#### **Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

**Ethics approval** is not required.

**Informed consent** is not required.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. Уральский медицинский журнал. 2021;(20)1:58–64. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>.  
Kosolapov VP, Yarmonova MV. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it. *Ural medical journal*. 2021;(20)1:58–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-58-64>.
2. Levine SR, Gorman M. “Telestroke”: the application of telemedicine for stroke. *Stroke*. 1999;30(2):464–469. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.2.464>.
3. Hess DC, Audebert HJ. The history and future of telestroke. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(6):340–350. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.86>.
4. Silva GS, Farrell S, Shandra E et al. The status of telestroke in the United States: a survey of currently active stroke telemedicine programs. *Stroke*. 2012;43(8):2078–2085. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.645861>.
5. Switzer JA, Levine SR, Hess DC. Telestroke 10 years later – “telestroke 2.0”. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(4):323–330. <https://doi.org/10.1159/000229550>.
6. Walter S, Kostopoulos P, Haass A et al. Bringing the hospital to the patient: first treatment of stroke patients at the emergency site. *PLoS One*. 2010;5(10):e13758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013758>.
7. Бадаев Ф.И., Алашеев А.М., Белкин А.А. с соавт. Организация нейрореанимационного роботизированного телеконсультирования (НРТ) в дистанционном мониторинге больных с острой церебральной недостаточностью в Свердловской области. Врач и информационные технологии. 2014;1:65–74.  
Badaev F.I., Alasheev A.M., Belkin A.A. et al. Organization of neurological critical care robotic teleconsulting for remote monitoring of patients with acute cerebral failure in sverdlov region. *Medical doctor and IT = Vrach i informacionnye tehnologii*. 2014;1:65–74. (In Russ.).
8. Latifi R, Gunn JKL, Bakiu E et al. Access to specialized care through telemedicine in limited-resource country: initial 1,065 teleconsultations in Albania. *Telemed J E Health*. 2016;22(12):1024–1031. <https://doi.org/10.1089/tmj.2016.0050>.
9. Zupan M, Zaletel M, Žvan B. Enhancement of Intravenous Thrombolysis by Nationwide Telestroke Care in Slovenia: A Model of Care for Middle-Income Countries. *Telemed J E Health*. 2020;26(4):462–467. <https://doi.org/10.1089/tmj.2019.0046>.
10. Yadav JK, Nepal G, Shing YK et al. An opportunity to improve Acute Ischemic Stroke care in the South Asian region through telestroke services. *Ann Med Surg*. 2021;72(October):103115. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103115>.
11. Imai T, Sakurai K, Hagiwara Y et al. Specific needs for telestroke networks for thrombolytic therapy in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):811–816. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.004>.
12. Zhao G, Huang H, Yang F. The progress of telestroke in China. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(3):168–171. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000084>.
13. Carvalho VS, Picanço MR, Volschan A, Bezerra DC. Impact of simulation training on a telestroke network. *Int J Stroke*. 2019;14(5):500–507. <https://doi.org/10.1177/1747493018791030>.
14. Mansilla E, Mazzon E, Cárcamo D et al. Telestroke in Chile: 1 year experience at 7 hospitals. *Rev Med Chil*. 2019;147(9):1107–1113. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019000901107>.
15. Bladin CF, Moloczij N, Ermel S, et al. Victorian stroke telemedicine project: implementation of a new model of translational stroke care for Australia. *Intern Med J*. 2015;45(9):951–956. <https://doi.org/10.1111/imj.12822>.
16. Chutinet A, Keosodan S, Vorasayan P et al. The first 10 thrombolysis for acute ischemic stroke in Lao People’s Democratic Republic under teleconsultation from Thailand. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(11):104327. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104327>.
17. Rubin MN, Wellik KE, Channer DD, Demaerschalk BM. A systematic review of telestroke. *Postgrad Med*. 2013;125(1):45–50. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2623>.
18. Zhai Y-k, Zhu W-j, Hou H-l et al. Efficacy of telemedicine for thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2015;21(3):123–130. <https://doi.org/10.1177/1357633X15571357>.
19. Kepplinger J, Barlinn K, Deckert S et al. Safety and efficacy of thrombolysis in telestroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;87(13):1344–1351. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003148>.
20. Demaerschalk BM, Berg J, Chong BW et al. American Telemedicine Association: telestroke guidelines. *Telemed J E Health*. 2017;23(5):376–389. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0006>.
21. Blacquiere D, Lindsay MP, Foley N et al. Canadian stroke best practice recommendations: telestroke best practice guidelines update 2017. *Int J Stroke*. 2017;12(8):886–895. <https://doi.org/10.1177/1747493017706239>.
22. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P et al. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke*. 2009;40(7):2635–2660. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.192361>.
23. Hubert GJ, Santo G, Vanhooren G et al. Recommendations on telestroke in Europe. *Eur stroke J*. 2019;4(2):101–109. <https://doi.org/10.1177/2396987318806718>.
24. Jauch EC, Schwamm LH, Panagos PD et al. Recommendations for regional stroke destination plans in rural, suburban, and urban communities from the prehospital stroke system of care consensus conference: a consensus statement from the American Academy of Neurology, American Heart Association. *Stroke*. 2021;52(5):e133–e152. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033228>.
25. Kandimalla J, Vellipuram AR, Rodriguez G et al. Role of telemedicine in prehospital stroke care. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(6):71. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01473-8>.
26. Calderon VJ, Kasturiarachi BM, Lin E et al. Review of the mobile stroke unit experience worldwide. *Interv Neurol*. 2018;7(6):347–358. <https://doi.org/10.1159/000487334>.

27. Markus HS, Martins S. COVID-19 and stroke – Understanding the relationship and adapting services. A global World Stroke Organisation perspective. *Int J Stroke*. 2021;16(3):241–247. <https://doi.org/10.1177/17474930211005373>.
28. Iodice F, Romoli M, Giometto B, et al. Stroke and digital technology: a wake-up call from COVID-19 pandemic. *Neurol Sci*. 2021;42(3):805–809. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04993-3>.
29. Turner AC, Etherton MR. Utilization of telestroke prior to and following the COVID-19 pandemic. *Semin Neurol*. 2022;42(1):3–11. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742181>.
30. Meyer D, Meyer BC, Rapp KS et al. A stroke care model at an academic, comprehensive stroke center during the 2020 COVID-19 pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104927>.
31. Guzik AK, Martin-Schild S, Tadi P et al. Telestroke across the continuum of care: lessons from the COVID-19 pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(7):105802. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105802>.
32. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1679–1681. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>.
33. Al Kasab S, Mmallouhi E, Grant C et al. Telestroke consultation in the emergency medical services unit: a novel approach to improve thrombolysis times. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(5):105710. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105710>.
34. Modir R, Meyer D, Hamidy M et al. Brain emergency management initiative for optimizing hub-helicopter emergency medical systems-spoke transfer networks. *Air Med J*. 2020;39(2):103–106. <https://doi.org/10.1016/j.amj.2019.10.003>.
35. Hubert GJ, Hubert ND, Maegerlein C et al. Association between use of a flying intervention team vs patient interhospital transfer and time to endovascular thrombectomy among patients with acute ischemic stroke in nonurban Germany. *JAMA*. 2022;327(18):1795–1805. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5948>.
36. Beaman CB, Kaneko N, Meyers PM, Tateshima S. A review of robotic interventional neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42(5):808–814. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6976>.
37. Khanna O, Beasley R, Franco D, DiMaio S. The path to surgical robotics in neurosurgery. *Oper Neurosurg (Hagerstown, Md)*. 2021;20(6):514–520. <https://doi.org/10.1093/ons/opab065>.
38. Scott BK, Miller GT, Fonda SJ et al. Advanced digital health technologies for COVID-19 and future emergencies. *Telemed J E Health*. 2020;26(10):1226–1233. <https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0140>.
39. Laver KE, Adey-Wakeling Z, Crotty M et al. Telerehabilitation services for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1):CD010255. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010255.pub3>.
40. Garcia-Esperon C, Chew BLA, Minett F et al. Impact of an outpatient telestroke clinic on management of rural stroke patients. *Aust J Rural Health*. 2022;30(3):337–342. <https://doi.org/10.1111/ajr.12849>.
41. Appireddy R, Khan S, Leaver C et al. Home virtual visits for outpatient follow-up stroke care: cross-sectional study. *J Med Internet Res*. 2019;21(10):e13734. <https://doi.org/10.2196/13734>.
42. Hatcher-Martin JM, Adams JL, Anderson ER et al. Telemedicine in neurology: Telemedicine Work Group of the American Academy of Neurology update. *Neurology*. 2020;94(1):30–38. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008708>.
43. Ali F, Hamid U, Zaidat O et al. Role of artificial intelligence in telestroke: an overview. *Front Neurol*. 2020;11(October):559322. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.559322>.
44. Allaert FA, Legrand L, Abdoul Carime N, Quantin C. Will applications on smartphones allow a generalization of telemedicine? *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-1036-0>.
45. Biersteker TE, Schalih MJ, Treskes RW. Impact of mobile health devices for the detection of atrial fibrillation: systematic review. *JMIR mHealth uHealth*. 2021;9(4):e26161. <https://doi.org/10.2196/26161>.
46. Dorsey ER, Glidden AM, Holloway MR et al. Teleneurology and mobile technologies: The future of neurological care. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(5):285–297. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.31>.
47. Dananjayan S, Raj GM. 5G in healthcare: how fast will be the transformation? *Ir J Med Sci*. 2021;190(2):497–501. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02329-w>.

**Сведения об авторах****А.М. Алашеев**

– кандидат медицинских наук, [alasheev@live.ru](mailto:alasheev@live.ru),  
<https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>

**А.А. Белкин**

– доктор медицинских наук, [belkin@neuro-ural.ru](mailto:belkin@neuro-ural.ru),  
<https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

**Е.В. Праздничкова**

– кандидат медицинских наук,  
[prazdnichkova@yandex.ru](mailto:prazdnichkova@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6537-1940>

Статья поступила в редакцию 20.01.2023;  
 одобрена после рецензирования 31.01.2023;  
 принята к публикации 03.07.2023.

**Information about the authors****A.M. Alasheev**

– Ph.D. in medicine, [alasheev@live.ru](mailto:alasheev@live.ru),  
<https://orcid.org/0000-0003-1610-2127>

**A.A. Belkin**

– Doctor of Science (Medicine), [belkin@neuro-ural.ru](mailto:belkin@neuro-ural.ru),  
<https://orcid.org/0000-0002-0544-1492>

**E.V. Prazdnichkova**

– Ph.D. in medicine, [prazdnichkova@yandex.ru](mailto:prazdnichkova@yandex.ru),  
<https://orcid.org/0000-0002-6537-1940>

The article was submitted 20.01.2023; approved  
 after reviewing 31.01.2023; accepted for publication  
 03.07.2023.

## Нарушение дофаминергической системы в патофизиологии сахарного диабета

Юрий Витальевич Быков✉, Владимир Александрович Батурин

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

✉ [yubikov@gmail.com](mailto:yubikov@gmail.com)

### Аннотация

**Введение.** Сахарный диабет (СД) – наиболее распространенная эндокринопатия с высоким ростом заболеваемости и большим количеством осложнений. **Цель работы** – провести аналитический обзор литературы с оценкой состояния проблемы нарушения дофаминергической системы при СД с патофизиологических позиций. **Материалы и методы.** Поиск проведен в базах данных и электронных библиотеках Cochrane Library, PubMed, eLibrary, Medscape по поисковым словам: сахарный диабет (diabetes mellitus), дофамин (dopamine), инсулин (insulin), дофаминергическая система (dopaminergic system), диабетическая энцефалопатия (diabetic encephalopathy). Для обзора отобрано 66 источников. **Результаты и обсуждение.** Дисфункция дофаминергической системы может рассматриваться в качестве важного компонента патофизиологии СД. Гиперактивация выработки дофамина (ДА) на фоне СД ингибирует синтез инсулина, что приводит к гипергликемии. С другой стороны, гипоинсулинемия запускает активацию дофаминергической системы, формируя порочный круг. Увеличение выработки ДА при СД играет важную роль в формировании вторичной дисфункции центральной нервной системы, в первую очередь за счет развития церебральной недостаточности. Многочисленные доклинические исследования подтверждают дисфункцию дофаминергической системы (ее активацию) при СД. Клинические исследования по данной проблематике малочисленны и требуют дальнейшего изучения. **Заключение.** Дисфункция дофаминергической системы при СД является актуальным направлением изучения патофизиологии симптомов неврологических нарушений данного заболевания. СД 1 и 2 типа – патогенетически разные заболевания, и поэтому нарушения выработки ДА могут быть обусловлены недостаточностью инсулина у больных с СД 1 типа, разными сроками манифестации, с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью при СД 2 типов. Поиск достоверных методов диагностики дисфункции дофаминергической системы может улучшить понимание происходящих патологических процессов в нейроэндокринной системе при СД, что важно в решении вопросов их коррекции в дополнение к патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дофаминергическая система, дофамин, инсулин, церебральная недостаточность

**Для цитирования:** Быков Ю.В., Батурин В.А. Нарушение дофаминергической системы в патофизиологии сахарного диабета. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):119–127. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-119-127>

© Быков Ю.В., Батурин В.А., 2023

© Bykov Yu.V., Baturin V.A., 2023

## Disruption of the dopaminergic system in the pathophysiology of diabetes mellitus

Yuri V. Bykov<sup>✉</sup>, Vladimir A. Baturin

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia  
<sup>✉</sup>yubykov@gmail.com

### Abstract

**Introduction** Diabetes mellitus (DM) is the most common endocrinopathy with a high incidence and a high number of complications. **The aim of this work** was to conduct an analytical literature review assessing the state of the problem of dopaminergic dysfunction in diabetes from a pathophysiological perspective. **Materials and methods** Searching Cochrane Library, PubMed, eLibrary, Medscape databases and digital libraries using the search words: diabetes mellitus, dopamine, insulin, dopaminergic system, diabetic encephalopathy. A total of 66 sources were selected for the review. **Results and discussion** Dopaminergic system dysfunction can be considered an important component of the pathophysiology of diabetes. Hyperactivation of dopamine (DA) production in the setting of diabetes inhibits insulin synthesis, resulting in hyperglycemia. On the other hand, hypoinsulinemia triggers activation of the dopaminergic system, forming a vicious circle. Increased DA production in diabetes plays an important role in the development of secondary central nervous system dysfunction, primarily through the development of cerebral insufficiency. Numerous preclinical studies confirm the dysfunction of the dopaminergic system (its activation) in diabetes. Clinical studies on this issue are scarce and require further investigation. **Conclusion** Dysfunction of the dopaminergic system in diabetes is an important area of research into the pathophysiology of symptomatic neurological disorders in this disease. Type 1 and type 2 diabetes are pathogenetically different diseases, and therefore impaired DA production may be due to insulin deficiency in patients with type 1 diabetes, different timing of manifestation, with hyperinsulinemia and insulin resistance in type 2 diabetes. Finding reliable methods to diagnose dysfunction of the dopaminergic system may improve understanding of the ongoing pathological processes in the neuroendocrine system in diabetes, which is important in addressing their correction in addition to pathogenetic therapy.

**Key words:** diabetes mellitus, dopaminergic system, dopamine, insulin, cerebral insufficiency

### For citation:

Bykov YuV, Baturin VA. Disruption of the dopaminergic system in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):119–127. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-119-127>

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – гетерогенное хроническое нарушение обмена веществ, характеризующееся гипергликемией, которое представляет собой глобальную эпидемическую проблему общественного здравоохранения [1–4]. По данным Всемирной организации здравоохранения на данный момент СД страдают более 400 миллионов человек во всем мире [3]. СД 1 и 2 типа – две наиболее распространенные формы СД, которые различаются как по эпидемиологии, так и по патогенезу [2, 3]. СД 1 типа чаще всего возникает в детском и подростковом возрасте из-за аутоиммунного и неаутоиммунного разрушения β-клеток поджелудочной железы (ПЖ), что приводит к абсолютному дефициту выработки инсулина [2, 3]. СД 2 типа составляет 90–95 % от всех случаев СД и представляет собой эндокринопатию, характерную как для взрослых людей (чаще), так и для детей (реже), возникающую в результате резистентности к инсулину, сопровождающуюся прогрессирующим дефицитом функции β-клеток ПЖ [3, 5]. Сокращение продолжительности жизни и высокие показатели смер-

ности при СД обусловлены длительными диабетическими осложнениями, включая диабетическую ретинопатию, энцефалопатию, нефропатию, заболевания периферических сосудов и болезни сердца (микро- и макрососудистые осложнения) [2, 6].

Лежащие в основе патогенеза СД 1 и 2 типов патофизиологические механизмы на данный момент окончательно не изучены, и исследования в этой области активно продолжаются [2, 7, 8]. Интересным и многообещающим патофизиологическим механизмом при данной эндокринопатии представляется потенциальная роль дисфункции дофаминергической системы [2, 9] в развитии вторичных нейроэндокринных нарушений.

**Цель работы** – провести аналитический обзор литературы с оценкой состояния проблемы нарушения дофаминергической системы в развитии нейроэндокринных нарушений при СД 1 и 2 типов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами статьи проведен поиск и анализ отечественных и иностранных работ по изучаемой проблематике в электронных базах данных и библиотеках Cochrane Library, PubMed, eLibrary,

Medscape. Поиск научных источников проводился с помощью поисковых слов: сахарный диабет (diabetes mellitus), дофамин (dopamine), инсулин (insulin), дофаминергическая система (dopaminergic system), диабетическая энцефалопатия (diabetic encephalopathy). При поиске источников было найдено 107 работ, опубликованных в передовых и высокорейтинговых журналах с 2016 по 2022 гг. После тщательного анализа имеющейся информации для данного научного обзора было отобрано 66 работ, которые четко отвечали цели нашего исследования. Критерии включения источников в обзор: результаты исследований, в которых представлена информация о патофизиологических нарушениях дофаминергической системы при СД 1 и 2 типов. Критерии невключения статей: работы о возможном нарушении дофаминергической системы при гестационном и других формах СД. Кроме того, исключались источники, в которых приводились данные о состоянии дофаминергической системы при других эндокринопатиях, помимо СД.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### *Дофаминергическая система*

#### *Физиология дофамина и его рецепторы*

Дофамин (ДА) представляет собой основной нейротрансмиттер центральной нервной системы (ЦНС), синтезируемый в цитозоле дофаминергических нейронов [2]. Везикулярный переносчик моноаминов 2 (VMAT2) переносит ДА в синаптическую щель, где ДА связывается с пресинаптическими и постсинаптическими рецепторами [10, 11]. Дофаминергическая передача сигналов прекращается за счет быстрого отсоединения ДА от рецепторов и удаления этого нейротрансмиттера транспортером ДА с последующим захватом глияльными клетками [2]. Известно, что ДА вырабатывается в нескольких областях головного мозга (ГМ), включая черную субстанцию, вентральную область покрышки, полосатое тело, центральное ядро миндалевидного тела и в некоторых областях лобной коры [12–14]. Помимо этого, приводятся данные о возможности синтеза ДА в различных популяциях иммунных клеток, включая CD4, CD25 и регуляторные Т-клетки [13].

Функции ДА опосредуются пятью основными дофаминовыми рецепторами ( $D_1$ – $D_5$ ) [12, 15–17]. Это тесно связанные с G-белком рецепторы, которые делятся на две основные группы:  $D_1$ -подобные ( $D_1$  и  $D_5$ ) и  $D_2$ -подобные рецепторы ( $D_2$ ,  $D_3$  и  $D_4$ ) [2, 17, 18]. Рецепторы  $D_1$  и  $D_5$  локализованы в постсинаптических нейронах, связаны со стимулирующим G-белком и активируют аденилатциклазу, что приводит к усиленной продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [2]. Напротив,  $D_2$  и  $D_3$ , оказывающие ингибирующее действие на аденилатциклазу, что связано с инактивацией цАМФ, локализованы пресинаптически [2, 12, 19]. Дофаминовые рецепторы в основном

распределены в ЦНС, но они также экспрессируются в периферических тканях, таких как сердце, почки и ткани гладкой мускулатуры сосудов [18]. Таким образом, ДА рецепторы распределены во многих органах и тканях организма, что создает фундамент для многофункционального действия данного нейротрансмиттера (помимо основного влияния на ЦНС) в том числе и на эндокринную систему.

### *Функции дофамина с позиции патофизиологии сахарного диабета*

ДА является важным нейромедиатором, который выполняет множество физиологических функций, в первую очередь нацеленных на церебральную активность, включая обработку эмоций, формирование познания, двигательную активность и когнитивные способности [7, 12, 15, 20–22]. Дофаминергические нейроны кодируют широкий спектр положительных эмоций, влияя на «систему вознаграждения» ГМ [23]. За счет регуляции таких процессов, как секреция гормонов, тонус сосудов, функция почек и моторика пищеварительной системы, ДА играет ключевую роль в центральной регуляции метаболизма глюкозы и энергетического баланса [24–26]. Например, регуляция метаболизма глюкозы может происходить за счет непосредственного влияния ДА на выработку инсулина [24]. Известно, что активация  $D_1$  рецепторов стимулирует высвобождение инсулина, в то время как  $D_2$  рецепторы ингибируют его высвобождение [24]. С другой стороны, высокая концентрация глюкозы индуцирует продукцию АТФ, которая блокирует АТФ-каналы, вызывая деполяризацию мембраны, что повышает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  и высвобождение дофамина [24]. Приводятся данные, что ДА играет важную роль в регуляции аппетита [21]. ДА регулирует мотивационное, в том числе пищевое, поведение, а дофаминергическая система вознаграждения признана наиболее важной системой в ЦНС, которая контролирует аппетит, мотивационные и эмоциональные потребности в еде [21]. Именно в связи с этим передача сигналов ДА, которая необходима для «кодирования поведения», связанного с приемом пищи, может играть большую роль в развитии СД 2 типа [27]. Следовательно, ДА, помимо основного церебрального эффекта, напрямую может влиять на метаболизм глюкозы и секрецию инсулина, что дает основания полагать, что нарушение дофаминергической системы может иметь непосредственное участие в механизмах вторичных изменений, типичных для развития осложнений СД 1 и 2 типов.

Дофаминергические пути являются важными иммунорегуляторами при воспалении [28], в то время как нарушение иммунитета при СД является частым его проявлением [29]. Известно, что ДА модулирует иммунную функцию, а высокая

центральная дофаминергическая активность, особенно в рецепторе  $D_2$ , связана с повышенным про-оксидантным/провоспалительным состоянием во многих тканях, включая иммунную систему, что может находиться в патогенезе СД 2 типа [28, 30]. Индуцированное ДА нарушение иммуномодуляции в настоящее время находится в центре внимания современных исследований, и дофаминергические пути все чаще рассматриваются мишенью для разработки лекарств при иммунных заболеваниях, в том числе и при СД 2 типа [28]. Современных научных данных о связи между дисфункцией иммунной системы и нарушением дофаминергической системы при СД 1 типа в литературе не приводится.

Физиологические концентрации ДА оказывают защитное действие против оксидативного стресса (ОС), в то время как при гиперактивации дофаминергической системы эта функция нарушается [31]. Сегодня ОС рассматривается как важное звено в патофизиологии СД 1 и 2 типов, а именно в развитии острых и хронических осложнений данных эндокринопатий [32, 33]. Острая инсулиновая недостаточность приводит к быстрому нарушению обмена ДА, что вызывает вторичные нейроэндокринные изменения, типичные для диабетического кетоацидоза (ДКА) [34]. Известно, что дофаминовые рецепторы ( $D_1$ ,  $D_2$  и  $D_5$ ) ингибируют оксидазную активность никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и выработку активных форм кислорода, что делает их важными константами для поддержания физиологического окислительно-восстановительного баланса в организме [31]. Другими авторами показано, что рецептор  $D_1$  стимулирует ведущие антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и глутамилцистеинтрансферазу [31]. Известно, что резистентность к инсулину в дофаминергических нейронах человека сопровождается выраженной митохондриальной дисфункцией (МД) [35], в то время как сама МД рассматривается ведущим фактором в развитии именно СД 1 типа [36]. Таким образом, при дисфункции дофаминергической системы можно ожидать усиление воспалительных реакций, проявления ОС и МД. Все эти компоненты на сегодняшний день являются признанными звеньями в патофизиологии СД 1 и 2 типов. С одной стороны, нарушение выработки ДА может быть триггером воспаления, ОС и МД, с другой стороны, хроническая гипергликемия может усиливать дисфункцию в дофаминергической системе, создавая тем самым порочный круг, движение по которому, безусловно, усиливает патофизиологические механизмы при СД, связанные с активизацией выработки ДА.

#### **Дисфункция дофаминергической системы и сахарный диабет**

Дофаминовую систему долгое время изучали в первую очередь в связи с вовлеченностью в некоторые психические расстройства (например, шизоф-

рению и депрессию) [37]. Доказано, что изменения в дофаминергической передаче сигналов участвуют в развитии нейродегенеративных заболеваний, особенно в болезни Паркинсона [38]. В последние годы дисфункцию дофаминергической системы активно изучают при эндокринной патологии, – метаболическом синдроме и СД 2 типа [39]. В экспериментальных работах показано, что СД связан с нарушениями в периферических/центральных катехоламинергических системах, включая изменения уровня ДА и экспрессии его рецепторов [40, 41]. Хроническая гипергликемия, индуцированная в экспериментах на животных при СД 2 типа, ведет к повреждению нейронов из-за повышенной выработки данного нейротрансмиттера, что приводит к церебральной недостаточности [2, 42]. Повышение уровня ДА является основным фактором развития диабетических осложнений при СД 2 типа [43, 44], а одним из самых опасных осложнений при СД является поражение ЦНС, где вовлеченность нарушения дофаминергической системы уже не вызывает сомнений [1]. На данный момент ДА представляет собой потенциальный биомаркер церебральной недостаточности при СД 1 и 2 типов [21].

Повреждение ГМ, связанное с СД, на фоне дофаминергической дисфункции имеет несколько различных патофизиологических механизмов, таких как ОС, МД, нейровоспаление, диабетическая макро- и микроангиопатия [2, 45, 46], что приводит к прогрессирующей когнитивной дисфункции по ходу течения заболевания [47, 48, 49]. Хроническая гипергликемия при СД вызывает повышенное проникновение глюкозы в ГМ и увеличение внутриклеточной и внеклеточной концентрации глюкозы в среднем мозге и полосатом теле, что приводит к дисфункции дофаминергической системы [50]. Учитывая ключевую роль инсулина и глюкозы в гомеостазе ДА, неудивительно, что дофаминергическая функция нарушается при СД [2]. Результаты исследований убедительно свидетельствуют о ключевой роли метилглиоксаля (МГЯ), восстановленной производной пировиноградной кислоты, в дофаминергической дисфункции на фоне СД [2]. Негативные эффекты МГЯ на познание и дофаминергическую функцию, вероятно, связаны с несколькими молекулярными механизмами, которые до сих пор остаются неизученными [2]. Известно, что эпигенетические изменения потенциально могут иметь отношение к негативному влиянию МГЯ на когнитивные и дофаминергические функции при СД [2]. Следовательно, логично предположить, что определение уровня ДА на фоне СД (например, за счет изучения концентрации аутоантител (ААТ) к данному нейротрансмиттеру и/или дофаминовым рецепторам) может являться важным диагностическим критерием не только для диагностики церебральной недостаточности как осложнения этого заболевания, но и в качестве маркера патофизиологического механизма развития СД 1 типа.

**Дофамин и инсулин: механизмы взаимосвязи**

*Влияние дофамина на инсулин в патофизиологии сахарного диабета*

Известно, что гипергликемические эффекты ДА опосредованы через механизм накопления или высвобождения инсулина [51].  $\beta$ -клетки ПЖ работают также, как и дофаминовые нейроны, и могут самостоятельно секретировать ДА, поскольку они способны декарбоксилировать L-DOPA до ДА [51]. Не случайно в последнее время отмечается схожесть в патофизиологических механизмах развития между СД 2 типа и болезнью Паркинсона [51]. В настоящее время эта гипотеза подтверждена молекулярными исследованиями, которые выявили механизмы стимуляции выработки дофаминовой кислоты в ПЖ [51]. Транспортёры везикулярных моноаминов типа 1 (VMAT-1) и типа 2 (VMAT-2), необходимые для везикулярного хранения ДА, также были идентифицированы в ПЖ животных и человека [24, 51].

При изучении плотности дофаминовых рецепторов было показано, что рецепторы ДА ( $D_1$ – $D_5$ ), возможные медиаторы действия ДА на секрецию инсулина, экспрессируются в  $\beta$ -клетках ПЖ при СД 1 типа [52]. Роль ДА в секреции инсулина, по-видимому, является ингибиторной, за счет чего и происходит гипергликемический эффект [15, 25, 51, 53]. Активация рецепторов  $D_2$  снижает высвобождение инсулина, стимулированное глюкозой, противодействуя эффекту глюкагоноподобного пептида-1 (GLP1) и желудочного ингибирующего полипептида, высвобождающих инсулин [53, 54]. Неслучайно антагонисты  $D_2$  рецепторов рассматриваются в качестве экспериментальных методов лечения при СД 1 типа [54]. Дофаминовые рецепторы  $D_3$  также участвуют в передаче сигналов ДА  $\beta$ -клетками ПЖ и приводят к снижению уровня инсулина [25, 55, 56].

Согласно результатам доклинических исследований  $\beta$ -клетки ПЖ, как и нейроны, экспрессируют гены, необходимые для биосинтеза ДА и его катаболизма [25]. Однако в отличие от нейронов, синтез ДА  $\beta$ -клетками ПЖ зависит от чувствительного к глюкозе поглощения L-DOPA и превращения L-DOPA-декарбоксилазы в ДА [26]. Генетические нарушения синтеза ДА в  $\beta$ -клетках ПЖ снижают секрецию инсулина и увеличивают концентрацию глюкозы в крови, что может приводить к развитию СД 1 и 2 типов [57]. Работы, проведенные в рамках экспериментального исследования СД 2 типа, показывают, что выработка ДА в  $\beta$ -клетках ПЖ также может регулироваться циркадными часами [58]. Например, некоторыми авторами выявлено, что уровни L-ДОФА, глюкозы и ДА подвержены циркадному ритмику [59]. Одним из механизмов, с помощью которого  $D_2$  рецепторы могут влиять на метаболизм глюкозы, является изменение циркадного ритма высвобождения инсулина [60]. Исходя из вышеприведенных фактов, можно заключить, что ДА имеет явное ингибиторное влияние на

выработку инсулина. Однако, если в физиологических условиях (когда нарушения выработки ДА не происходит) ингибирующее действие данного нейротрансмиттера на инсулин является минимальным и не приводит к выраженным метаболическим нарушениям, то при дисфункции дофаминергической системы, направленной в сторону ее резкой активации, может происходить срыв физиологического равновесия «глюкоза/инсулин», что и дает толчок к риску развития СД.

*Влияние инсулина на дофамин в патофизиологии сахарного диабета*

ГМ, как энергозатратный орган, потребляет 20 % кислорода и глюкозы в организме, и соответствующие уровни инсулина необходимы для поддержания достаточного транспорта глюкозы в ГМ [58]. Рецепторы инсулина только недавно были обнаружены в дофаминергических нейронах среднего мозга [43, 59]. Инсулин представляет собой физиологический регулятор синтеза и клиренса ДА [9]. Согласно результатам доклинических и клинических исследований, нарушение передачи сигналов инсулина изменяет гомеостаз ДА, а абляция инсулиновых рецепторов в дофаминергических нейронах препятствует действию ДА на контроль потребления пищи [2]. Инсулин также является известным модулятором синтеза и оборота дофаминовой кислоты [2]. По данным различных экспериментальных исследований инсулин повышает активность дофаминергических транспортёров и усиливает клиренс ДА из синапсов, тем самым влияя на нейротрансмиссию ДА в сторону ее активации [2, 43, 53, 59, 60]. Исходя из анализа современных научных обзорных статей, инсулин увеличивает возбудимость холинергических интернейронов через инсулиновые рецепторы, что приводит к увеличению высвобождения ДА в полосатом теле, помимо этого инсулин задерживает деградацию ДА за счет снижения экспрессии фермента моноаминоксидазы [60]. Гипоинсулинемия на фоне СД снижает чувствительность рецепторов к инсулину, что ухудшает действие инсулина в местах высвобождения ДА [61]. Таким образом, гипоинсулинемия при данной эндокринопатии может провоцировать повышенное образование ДА, что является еще одним фактором формирования дисфункции дофаминергической системы при СД. В данном случае имеются две разнополюсные патофизиологические реакции: с одной стороны, активация выработки ДА приводит к выраженной недостаточности инсулина, а с другой – сама гипоинсулинемия провоцирует патологическую активность дофаминергической системы.

*Экспериментальные и клинические исследования, подтверждающие дисфункцию дофаминергической системы в патофизиологии сахарного диабета*

Исследования, подтверждающие связанную с СД дофаминергическую дисфункцию, проводили в подавляющем большинстве случаев на животных моделях [2]. Многие экспериментальные исследо-

вания выявили взаимосвязь между нарушением метаболизма глюкозы, секрецией инсулина и дофаминергической системой [2]. По данным доклинических исследований экспрессия ряда белков, участвующих в синтезе и деградации ДА, включая MAO, COMT и SNCA, при СД 2 типа является нарушенной [2, 45]. Внутривенное введение глюкозы давало толчок к временному увеличению высвобождения ДА в клетках черной субстанции у грызунов [60]. Показано, что рецепторы D<sub>1</sub> ингибируют апоптоз посредством активации пути CSE/H2S в эндотелиальных клетках сосудов, индуцированных высоким уровнем глюкозы [62]. Инсулинорезистентность и преддиабет у грызунов активизируют высвобождение и клиренс ДА и повышают содержание ДА в стриатуме ГМ [63]. Животные, лишенные D<sub>2</sub> рецепторов, демонстрируют аномально высокую секрецию инсулина [55]. Неблагоприятные метаболические профили у мышей, такие как гиперинсулинемия, увеличение веса и непереносимость глюкозы, наблюдались после блокады дофаминовых рецепторов галоперидолом, антагонистом D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> дофаминовых рецепторов [58]. У грызунов модуляция уровней стриарного и системного ДА влияет на метаболизм глюкозы в организме [64] и энергетический гомеостаз [2]. В животных моделях активация клеток прилежащего ядра ГМ, экспрессирующих D<sub>1</sub> рецепторы, ухудшала толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину [64]. Другими исследователями продемонстрировано, что инсулин защищает дофаминергические нейроны черной субстанции от нейротоксичности (эксперименты на животных) [65].

У пациентов с СД было проведено всего несколько исследований, установивших многофакторность дофаминергической дисфункции, поэтому механизм, лежащий в ее основе при СД 1 и 2 типов, пока далек от полного понимания [2]. Системная активация дофаминергической системы приводит к повышению уровней ДА в полосатом теле ГМ и, в свою очередь, к снижению чувствительности к инсулину у здоровых людей [64]. Примечательно, что у здоровых добровольцев после еды уровни L-DOPA и ДА в крови увеличиваются более, чем в 50 раз [56]. Повышенные значения ААТ к D<sub>2</sub> рецепторам могут быть следствием дофаминергической дисфункции за счет активации дофаминовых рецепторов, что приводит к церебральной недостаточности у пациентов СД 1 типа и различной

степенью ДКА в детском и подростковом возрасте [34]. В слепом контролируемом исследовании обнаружено повышение концентрации ААТ к дофаминовым рецепторам, что может свидетельствовать об активации дофаминергической системы, как проявления ОС и эксайтотоксичности на фоне хронического течения СД в детском возрасте [66].

Можно заключить, что представленные в анализируемой литературе данные доклинических и клинических исследований указывают на взаимосвязь между дофаминергической дисфункцией и нарушением секреции и действия инсулина при СД 1 и 2 типов. Однако четкие различия между дисфункцией дофаминергической системы при СД 1 типа и СД 2 типа еще остаются далеки от разрешения. С уверенностью можно сказать, что нарушения в выработке ДА (в сторону увеличения его концентрации и активности) являются надежным маркером церебральной недостаточности при данной эндокринопатии. В тоже время клинические исследования по данной проблематике пока еще немногочисленны, что требует дополнительного проведения исследований у пациентов с СД 1 и 2 типов с целью обнаружения зависимости между дисфункцией дофаминергической системы и риском развития когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 типа.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую распространенность СД 1 и 2 типов, патофизиология данных эндокринопатий еще далека от полного понимания. Нарушение дофаминергической системы при СД 2 типа может рассматриваться одним из основных звеньев, как в его манифестации, так и в развитии его неврологических осложнений (в первую очередь церебральной недостаточности). При СД 1 типа основную роль в развитии энцефалопатии играют дефицит инсулина и С-пептида, а роль дисфункции дофаминергической системы и ее взаимодействия с инсулином в условиях сопутствующего ОС и активации апоптоза β-клеток требует дальнейшего изучения. Своевременная диагностика дисфункции дофаминергической системы (например, при определении ААТ к дофамину) у пациентов с СД поможет не только расшифровать патофизиологические механизмы неврологических осложнений при СД 1 и 2 типов, но и минимизировать церебральные нарушения с помощью лекарственных препаратов. Необходимо дальнейшее углубленное изучение роли ДА в развитии когнитивных нарушений у больных СД 1 и 2 типов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза не применима.

Информированное согласие не требуется.

#### Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

#### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not applicable.

Informed consent is not required.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Piątkowska-Chmiel I, Gawrońska-Grzywacz M, Popiołek Ł et al. The novel adamantane derivatives as potential mediators of inflammation and neural plasticity in diabetes mice with cognitive impairment. *Sci Rep.* 2022;12(1):6708. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10187-y>.
2. Pignalosa FC, Desiderio A, Mirra P et al. Diabetes and cognitive impairment: a role for glucotoxicity and dopaminergic dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12366. <https://doi.org/10.3390/ijms222212366>.
3. Hassan A, Sharma Kandel R, Mishra R et al. Diabetes mellitus and parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus.* 2020;12(8):e9853. <https://doi.org/10.7759/cureus.9853>.
4. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL et al. Diabetes Mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:011295. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011295>.
5. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019;127:S1–S7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>.
6. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ et al. Global trends in diabetes complications: A review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62:3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
7. Small DM. Dopamine adaptations as a common pathway for neurocognitive impairment in diabetes and obesity: a neuropsychological perspective. *Front Neurosci.* 2017;11:134. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00134>.
8. Ke C, Narayan KMV, Chan JCN et al. Pathophysiology, phenotypes and management of type 2 diabetes mellitus in Indian and Chinese populations. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(7):413–432. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00669-4>.
9. Fiory F, Perruolo G, Cimmino I et al. The relevance of insulin action in the dopaminergic system. *Front Neurosci.* 2019;13:868. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00868>.
10. Cheng H, Gang X, Liu Y et al. Mitochondrial dysfunction plays a key role in the development of neurodegenerative diseases in diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:E750–E764. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00179.2019>.
11. Mimenza-Alvarado AJ, Jiménez-Castillo GA, Yeverino-Castro SG et al. Effect of poor glycemic control in cognitive performance in the elderly with type 2 diabetes mellitus: the Mexican health and aging study. *BMC Geriatr.* 2020;20:424. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01827-x>.
12. de Donato A, Buonincontri V, Borriello G et al. The dopamine system: insights between kidney and brain. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(8):493–505. <https://doi.org/10.1159/000522132>.
13. Luo SX, Huang EJ. Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways: From Neurogenesis to Circuit Assembly. *Am J Pathol.* 2016;186:478–488. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.023>.
14. Morel C, Montgomery SE, Li L. Midbrain projection to the basolateral amygdala encodes anxiety-like but not depression-like behaviors. *Nat Commun.* 2022;13:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29155-1>.
15. Amin M, Wu R, Postolache TT, Gagnoli C. Linkage and association of novel DRD2 variants to the comorbidity of type 2 diabetes and depression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(22):8370–8375. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202211\\_30372](https://doi.org/10.26355/eurrev_202211_30372).
16. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Sci. OA* 2015;1(3):S025. <https://doi.org/10.4155/fso.15.23>.
17. Carli M, Kolachalam S, Aringhieri S et al. Dopamine D2 receptors dimers: how can we pharmacologically target them? *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(2):222–230. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170518151127>.
18. Xi Y, Wen X, Zhang Y et al. DR1 activation inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells through increasing endogenous H2S in diabetes. *Aging Dis.* 2022;13(3):910–926. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1104>.
19. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39:31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>.
20. Wang S, Che T, Levit A et al. Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone. *Nature.* 2018;555:269–273. <https://doi.org/10.1038/nature25758>.
21. Gasecka A, Siwik D, Gajewska M et al. Early biomarkers of neurodegenerative and neurovascular disorders in diabetes. *J Clin Med.* 2020;9(9):2807. <https://doi.org/10.3390/jcm9092807>.
22. Hamamah S, Aghazarian A, Nazaryan A et al. Role of microbiota-gut-brain axis in regulating dopaminergic signaling. *Biomedicines.* 2022;10(2):436. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020436>.
23. Munuera J, Burguière E. Can we tackle climate change by behavioral hacking of the dopaminergic system? *Front Behav Neurosci.* 2022;16:996955. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.996955>.
24. Bucolo C, Leggio GM, Drago F, Salomone S. Dopamine outside the brain: the eye, cardiovascular system and endocrine pancreas. *Pharmacol Ther.* 2019;203:107392. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.07.003>.
25. Farino ZJ, Morgenstern TJ, Maffei A et al. New roles for dopamine D2 and D3 receptors in pancreatic beta cell insulin secretion. *Mol Psychiatry.* 2020;25(9):2070–2085. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0344-6>.
26. Korner J, Cline GW, Slifstein M et al. A role for foregut tyrosine metabolism in glucose tolerance. *Mol Metab.* 2019;23:37–50. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.02.008>.
27. Zhang Q, Tang Q, Purohit NM et al. Food-induced dopamine signaling in AgRP neurons promotes feeding. *Cell Rep.* 2022;41(9):111718. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111718>.
28. Leite F, Ribeiro L. Dopaminergic pathways in obesity-associated inflammation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2020;15(1):93–113. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09863-0>.
29. Riedel S, Pfeiffer C, Johnson R et al. Intestinal barrier function and immune homeostasis are missing links in obesity and type 2 diabetes development. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:833544. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.833544>.
30. Kawano M, Takagi R, Saika K et al. Dopamine regulates cytokine secretion during innate and adaptive immune responses. *Int Immunol.* 2018;30:591–606. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy057>.

31. Olivares-Hernández A, Figuero-Pérez L, Cruz-Hernandez JJ et al. Dopamine receptors and the kidney: an overview of health- and pharmacological-targeted implications. *Biomolecules*. 2021;11(2):254. <https://doi.org/10.3390/biom11020254>.
32. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022;3:322–327. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17080>.
- Bykov YuV. Role of oxidative stress in the development of complications with diabetes mellitus. *Medical News of North Caucasus*. 2022;3:322–327. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17080>.
33. Быков Ю.В., Батурич В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа. Патогенез. 2022;20(4):35–39. <https://doi.org/https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.35-39>
- Bykov YuV, Baturin VA. The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Patogenez = Pathogenesis*. 2022;20(4):35–39. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.04.35-39>.
34. Быков Ю.В., Батурич В.А., Волков Е.В. Уровень аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза. Забайкальский медицинский вестник. 2022;3:18–26. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_3\\_18](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_3_18).
- Bykov YuV, Baturin VA, Volkov EV. The level of autoantibodies to dopamine and NMDA receptors in children depending on the severity of diabetic ketoacidosis. *Zabajkal'skij meditsinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin*. 2022;3:18–26. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2022\\_3\\_18](https://doi.org/10.52485/19986173_2022_3_18).
35. Hong CT, Chen KY, Wang W et al. Insulin resistance promotes parkinson's disease through aberrant expression of  $\alpha$ -synuclein, mitochondrial dysfunction, and deregulation of the polo-like kinase 2 signaling. *Cells*. 2020;9:740. <https://doi.org/10.3390/cells9030740>.
36. Eftekharpour E, Fernyhough P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated with peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2022;37(7–9):578–596. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0152>.
37. Conio B, Martino M, Magioncalda P et al. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: review and implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25:82–93. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0406-4>.
38. Bharadwaj P, Wijesekara N, Liyanapathirana M et al. The link between type 2 diabetes and neurodegeneration: roles for amyloid- $\beta$ , amylin, and tau proteins. *J Alzheimer's Dis*. 2017;59:421–432. <https://doi.org/10.3233/JAD-161192>.
39. Andersen IB, Andreassen M, Krogh J. The effect of dopamine agonists on metabolic variables in adults with type 2 diabetes: A systematic review with meta analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:58–67. <https://doi.org/10.1111/dom.14183>.
40. Rivera-Mancilla E, Altamirano-Espinoza AH, Manrique-Maldonado G et al. Streptozotocin-induced diabetes in rats modifies the role D2, D3 and D4 dopamine receptors play in cardiac sympathetic inhibition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;131(4):262–269. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13774>.
41. Pérez-Taboada I, Alberquilla S, Martín ED et al. Diabetes Causes Dysfunctional Dopamine Neurotransmission Favoring Nigrostriatal Degeneration in Mice. *Mov Disord*. 2020;35:1636–1648. <https://doi.org/10.1002/mds.28124>.
42. Lee SE, Han K, Baek JY et al. Taskforce Team for Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association Association Between Diabetic Retinopathy and Parkinson Disease: The Korean National Health Insurance Service Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:3231–3238. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02774>.
43. Vicchi FL, Luque GM, Brie B et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res*. 2016;109:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.12.029>.
44. Pagano G, Polychronis S, Wilson H et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology*. 2018;90:e1654–e1662. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005475>.
45. Shokrzadeh M, Mirshafa A, Yekta Moghaddam N et al. Mitochondrial dysfunction contribute to diabetic neurotoxicity induced by streptozocin in mice: protective effect of *Urtica dioica* and pioglitazone. *Toxicol Mech Methods*. 2018;28:499–506. <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1459993>.
46. Rom S, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S, Seliga A et al. Hyperglycemia-Driven neuroinflammation compromises BBB leading to memory loss in both diabetes mellitus (DM) Type 1 and Type 2 mouse models. *Mol Neurobiol*. 2018;56:1883–1896. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1195-5>.
47. Simo R, Ciudin A, Simo-Servat O, Hernandez C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-The diabetologist's perspective. *Acta Diabetol*. 2017;54:417–424. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0970-975>.
48. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: Guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015;14:329–340. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70249-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70249-2).
49. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC et al. Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Front Neurosci*. 2019;13:1112. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01112>.
50. Sergi D, Renaud J, Simola N, Martinoli MG. Diabetes, a Contemporary Risk for Parkinson's Disease: Epidemiological and Cellular Evidences. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:302. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00302>.
51. De Iulius A, Montinaro E, Fatati G et al. Diabetes mellitus and Parkinson's disease: dangerous liaisons between insulin and dopamine. *Neural Regen Res*. 2022;17(3):523–533. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320965>.
52. Bini J, Sanchez-Rangel E, Gallezot JD et al. PET imaging of pancreatic dopamine D2 and D3 receptor density with <sup>11</sup>C-(+)-PHNO in type 1 diabetes. *J Nucl Med*. 2020;61:570–576. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234013>.
53. Labandeira CM, Fraga-Bau A, Arias Ron D et al. Parkinson's disease and diabetes mellitus: common mechanisms and treatment repurposing. *Neural Regen Res*. 2022;17(8):1652–1658. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.332122>.
54. Chaudhry S, Bernardes M, Harris PE, Maffei A. Gastrointestinal dopamine as an anti-incretin and its possible role in bypass surgery as therapy for type 2 diabetes with associated obesity. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(1):43–56.
55. Tavares G, Martins FO, Melo BF et al. Peripheral dopamine directly acts on insulin-sensitive tissues to regulate insulin

- signaling and metabolic function. *Front Pharmacol.* 2021;12:713418. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.713418>.
56. Aslanoglou D, Bertera S, Sánchez-Soto M et al. Dopamine regulates pancreatic glucagon and insulin secretion via adrenergic and dopaminergic receptors. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):59. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01171-z>.
57. Wei H, Zapata RC, Lopez-Valencia M et al. Dopamine D2 receptor signaling modulates pancreatic beta cell circadian rhythms. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;113:104551. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104551>.
58. Freyberg Z, McCarthy MJ. Dopamine D2 Receptors and the circadian clock reciprocally mediate antipsychotic drug-induced metabolic disturbances. *Schizophr.* 2017;3(1). <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0018-4>.
59. Song J, Kim J. Degeneration of dopaminergic neurons due to metabolic alterations and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:65. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00065>.
60. Haas J, Berg D, Bosy-Westphal A, Schaeffer E. Parkinson's disease and sugar intake-reasons for and consequences of a still unclear craving. *Nutrients* 2022;14(15):3240. <https://doi.org/10.3390/nu14153240>.
61. Liu S, Borgland SL. Insulin actions in the mesolimbic dopamine system. *Exp Neurol.* 2019;320:113006. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113006>.
62. Li H, Wu R, Xi Y et al. Dopamine 1 receptors inhibit apoptosis via activating CSE/H2 S pathway in high glucose-induced vascular endothelial cells. *Cell Biol Int.* 2022;46(7):1098–1108. <https://doi.org/10.1002/cbin.11794>.
63. Nguanmoo PS, Tanajak P, Kerdphoo S et al. GLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;333:43–50. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.08.005>.
64. Ter Horst KW, Lammers NM, Trinko R et al. Striatal dopamine regulates systemic glucose metabolism in humans and mice. *Sci Transl Med.* 2018;10:3752. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar3752>.
65. Pang Y, Lin S, Wright C et al. Intranasal insulin protects against substantia nigra dopaminergic neuronal loss and alleviates motor deficits induced by 6-OHDA in rats. *Neuroscience.* 2016;318:157–165. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.020>.
66. Быков Ю.В., Батурич В.А. Определение уровней аутоантител к нейрорецепторам у детей больных сахарным диабетом 1-го типа. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022;66(4):61–66. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.61-66>
- Bykov YuV, Baturin VA. Determination of levels of autoantibodies to neuroreceptors in children with type 1 diabetes mellitus. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy.* 2022;66(4):61–66. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.61-66>.

#### Сведения об авторах

##### Ю.В. Быков

– кандидат медицинских наук, yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

##### В.А. Батурич

– доктор медицинских наук, профессор, prof. baturin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

Статья поступила в редакцию 25.01.2023; одобрена после рецензирования 03.03.2023; принята к публикации 03.07.2023.

#### Information about the authors

##### Yu.V. Bykov

– Ph.D. in medicine, yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

##### V.A. Baturin

– Doctor of Science (Medicine), Professor, prof. baturin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

The article was submitted 25.01.2023; approved after reviewing 03.03.2023; accepted for publication 03.07.2023.

## Острый коронарный синдром у женщин. Есть ли особенности?

Татьяна Олеговна Бродовская<sup>1</sup>, Эдуард Васильевич Аребьев<sup>2</sup>✉,  
Ирина Федоровна Гришина<sup>3</sup>, Мария Ивановна Петровских<sup>4</sup>

<sup>1,3,4</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия  
<sup>2</sup>Аэропорт Кольцово, Екатеринбург, Россия  
✉ earebyev@gmail.com

### Аннотация

**Введение.** Возрастающая заболеваемость ишемической болезнью сердца, в том числе острым коронарным синдромом, среди женщин, недостаточная осведомленность населения о кардиоваскулярных рисках у женщин и позднее обращение за медицинской помощью данной категории пациентов определяют необходимость обзора существующей литературы по указанной проблеме. **Цель работы** – систематизация данных об остром коронарном синдроме у женщин и характеристика его отличительных особенностей. **Материалы и методы.** Поиск литературных источников был проведен за период 2011–2022 годы в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar с помощью поисковых словосочетаний: сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular diseases in women), ишемическая болезнь сердца (ischemic heart disease in women), острый коронарный синдром (acute coronary syndrome in women) и инфаркт миокарда (acute myocardial infarction in women) у женщин. Критерии включения: данные о половых различиях в структуре острого коронарного синдрома. Предпочтительными языками были русский и английский. **Результаты и обсуждение.** Охарактеризованы факторы риска острого коронарного синдрома у женщин, обобщены данные об особенностях клиники данной патологии. Представлены сведения о проблеме дифференцированного подхода и об определении тактики ведения пациенток с острым коронарным синдромом. **Заключение.** Несмотря на повышающуюся осведомленность о сердечно-сосудистых заболеваниях, как основной причины инвалидизации и смертности среди обоих полов, внимание специалистов к проблеме дифференцированного подхода к ведению женщин с ОКС остается недостаточным, что определяет необходимость углубленного изучения данной проблемы.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, женщины

**Для цитирования:** Бродовская Т.О., Аребьев Э.В., Гришина И.Ф., Петровских М.И. Острый коронарный синдром у женщин. Есть ли особенности? *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):128–139. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-128-139>

© Бродовская Т.О., Аребьев Э.В., Гришина И.Ф., Петровских М.И., 2023  
© Brodovskaya T.O., Arebev E.V., Grishina I.F., Petrovskikh M.I., 2023

## Acute coronary syndrome in women. Are there any special features?

T.O. Brodovskaya<sup>1</sup>, E.V. Arebev<sup>2</sup>✉, I.F. Grishina<sup>3</sup>, M.I. Petrovskikh<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>2</sup>Koltsovo Airport, Ekaterinburg, Russia

✉ earebyev@gmail.com

### Abstract

**Introduction** The increasing incidence of coronary heart disease, including acute coronary syndrome, among women, the lack of public awareness of the cardiovascular risks in women and the late presentation of these patients for medical care necessitates a review of the existing literature on the problem. **Purpose of the work** was to systematize data on acute coronary syndrome in women and to characterize its distinctive features. **Materials and methods** A literature search was conducted for the period from 2011 to 2022 in PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar using the search terms: cardiovascular diseases in women, ischemic heart disease in women, acute coronary syndrome in women and acute myocardial infarction in women. Inclusion criteria: evidence of sex differences in acute coronary syndrome. The preferred languages were Russian and English. **Results and discussion** The risk factors of acute coronary syndrome in women are characterized and the data on the peculiarities of the clinic of this pathology are summarized. Data on the problem of a differentiated approach and on the determination of management tactics for patients with acute coronary syndrome are presented. **Conclusion** Despite the increasing awareness of cardiovascular disease as a major cause of disability and mortality in both sexes, the attention of specialists to the problem of a differentiated approach to the management of women with ACS remains insufficient, which determines the need for in-depth research on this problem.

**Keywords:** cardiovascular diseases, ischemic heart disease, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction

### For citation:

Brodovskaya TO, Arebev EV, Grishina IF, Petrovskikh MI. Acute coronary syndrome in women. Are there any special features? *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):128–139. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-128-139>

### ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2021 год сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной в структуре смертности во всем мире<sup>1</sup>. В Российской Федерации практически половина причин смерти приходится на ССЗ<sup>2</sup>, а в США каждые 34 секунды от ССЗ умирает один человек<sup>3</sup>. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – самый распространенный тип сердечно-сосудистого заболевания, который является ведущей причиной инвалидизации и смерти как в России, так и во всем мире [1, 2]. Осведомленность населения о ССЗ, в т.ч. ИБС, особенно среди женщин, остается недостаточной. Онлайн-опрос населения показал, что ведущей причиной смерти, по мнению респондентов, являются не болезни сердечно-сосудистой системы, а рак молочной железы [1]. Отмечается повышение информированности о патологии системы кровообращения с увеличением возраста и уровня образования женщин [3]. В связи с недостаточной осведомленностью о ССЗ населения женского пола, именно среди женщин чаще наблюдается отложенное обращение за медицинской помощью на догоспитальном этапе [4].

Дебютом сердечно-сосудистой патологии у женщин чаще является инсульт и сердечная недостаточность, тогда как у мужчин в качестве первичного проявления ССЗ чаще встречается инфаркт миокарда [5]. В тоже время в мире существует тенденция к ежегодному росту заболеваемости острым коронарным синдромом (ОКС) среди женщин [3]. Общенациональное исследование госпитализированных пациентов с ОКС во Франции с 2004 по 2014 годы показало, что госпитализация по поводу ОКС у женщин в возрасте до 65 лет увеличилась на 6,3 %, а ежегодный прирост заболеваемости инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) среди молодых женщин в возрасте от 45 до 54 лет составил 3,6 % [6]. В аналогичном исследовании во Франции с увеличением временного промежутка наблюдения (с 1995 по 2010 годы) было установлено, что доля молодых пациентов (и мужчин, и женщин) с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) увеличилась. У женщин моложе 60 лет данная тенденция была более заметна: число случаев ИМпST увеличилось с 11,8 % в 1995 году до 25,5 % в 2010 году, что может быть связано с повышением распространенности сре-

<sup>1</sup> [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

<sup>2</sup> Статистический сборник «Здравоохранение в России», 2021 год, <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>

<sup>3</sup> Центр по контролю и профилактике заболеваний, 2022 год, <https://wonder.cdc.gov/mcd-icd10.htm>

ди женщин таких факторов риска, как курение (с 37,3 % до 73,1 %) и ожирение (с 17,6 % до 27,1 %) [7]. Проспективные наблюдения в США с 1995 по 2014 годы подтвердили тенденцию к увеличению частоты госпитализаций с ОКС среди молодых женщин, но, в противовес предыдущим исследованиям, показали, что данный показатель снизился среди молодых мужчин [8]. Анализ оказания неотложной медицинской помощи пациентам с ОКС, проведенный с 2014 по 2018 годы в США, показал, что женщины с болью в груди реже определялись медицинскими работниками в категорию «неотложных состояний» и, соответственно, реже госпитализировались в больницу, чем мужчины [9]. Важно, что женщины с болью в груди [9] и с подозрением на ОКС [4] дольше ожидают осмотра врача независимо от клинических особенностей их патологического состояния. Несвоевременная медицинская помощь женщинам с ОКС также связана с тем, что женщины реже имеют характерные патологические изменения на ЭКГ и повышенный уровень тропонина при госпитализации [10]. Соответственно, женщины подвергаются повышенному риску постановки ошибочного диагноза и несвоевременно получают необходимое лечение, о чем свидетельствуют различные исследования, сообщающие о значительных системных задержках при оказании помощи пациенткам с ОКС [5, 10]. Следует отметить, что молодой возраст и отсутствие дискомфорта в груди являются одними из самых сильных предикторов пропущенного диагноза ОКС и преждевременной выписки женщин из стационара [10].

Таким образом, возрастающая заболеваемость ИБС, в т.ч. ОКС, среди женщин, недостаточная осведомленность населения о кардиоваскулярных рисках у женщин, ошибочная и поздняя постановка диагноза, несвоевременная госпитализация, определяют необходимость расширения представления и систематизации данных о течении острого коронарного синдрома среди женщин.

**Цель работы** – систематизация данных об остром коронарном синдроме у женщин и характеристика его отличительных особенностей.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Был проведен поиск литературных источников за 2011–2022 гг. в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar по поисковым словосочетаниям: сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular diseases in women), ишемическая болезнь сердца (ischemic heart disease in women), острый коронарный синдром (acute coronary syndrome in women) и инфаркт миокарда (acute myocardial infarction in women) у женщин. Критериями включения: данные о половых различиях в структуре острого коронарного синдрома. Предпочтительными языками были русский и английский. При первичном поиске было найдено 15 051 источников. Были отобраны полнотекстовые жур-

нальные публикации с результатами рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, мета-анализов и систематических обзоров, одномоментных исследований. Не были приняты во внимание описания случаев или серии случаев, когортные и одномоментные научные исследования по изучаемой проблеме с влиянием локального этнического фактора (например, ОКС у женщин юга Китая), материалы научных конференций, нерецензируемые препринты оригинальных исследований. В результате отбора по критериям включения/исключения отсеяно 14 242 источника.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Известно, что распространенность ССЗ выше среди мужчин, чем среди женщин аналогичного возраста. Женщины с впервые диагностируемым ССЗ характеризуются либо большим разнообразием факторов риска в анамнезе, либо более старшим возрастом [11–25].

#### **Факторы риска острого коронарного синдрома**

Помимо традиционных факторов риска – артериальной гипертензии (АГ), гиподинамии, сахарного диабета (СД) и т.д. – свойственных как мужчинам, так и женщинам, последним присущи специфические биологические факторы. Существуют пол-ассоциированные факторы риска: гестационная артериальная гипертензия (10–15 % случаев беременностей), гестационный сахарный диабет (4–20 % случаев беременностей) и преэклампсия (1–2 % случаев беременностей), которые повышают риск развития ССЗ у женщин после родоразрешения [26]. Преждевременные роды (RR 1.6) и мертворождение (RR 1.5) повышают риск развития ССЗ [26]. Кроме того, риск ССЗ повышается у женщин с синдромом поликистозных яичников (5 % женщин репродуктивного возраста), преждевременной (1 % женщин) и ранней (10 %) менопаузой [26]. Анализ факторов риска у женщин с ИБС в азербайджанской популяции выявил, что дополнительными факторами риска у женщин могут служить нарушения обмена прогестерона и высокий уровень тестостерона с относительным риском 3,5 и 2,8 соответственно [27].

Среди традиционных факторов риска между мужчинами и женщинами отмечается ряд различий. В мультицентровом исследовании более 10 тысяч мужчин и женщин PROMISE показано, что факторы риска как АГ, дислипидемия и семейный анамнез наличия ИБС в молодом возрасте были более распространены среди женщин, тогда как курение чаще встречалось у мужчин [24]. Данные о различиях распространенности СД остаются противоречивыми, рядом авторов отмечено отсутствие различий [13]. В других исследованиях указано, что женщины, госпитализированные с ОКС, имели больше сопутствующих заболеваний, чем мужчины [8, 10, 18, 23, 28, 29]: у женщин чаще выявляется АГ [16] и СД [8, 15, 20–22]. Кроме того, в молодых демографических группах также наблюдается высокая

распространенность сопутствующих заболеваний, включая АГ, СД, депрессию и ожирение среди женщин [10]. При этом отечественные авторы, анализируя более 15 000 пациентов с АГ, отмечают, что артериальное давление контролирует только треть женщин [30]. Относительный риск развития острой формы ишемической болезни сердца у пациентов женского пола в возрасте от 25 до 45 лет выше у женщин с низким уровнем липопротеидов высокой плотности и у женщин с артериальной гипертензией [31]. Наличие АГ достоверно ухудшает выживаемость как среди женщин, так и среди мужчин [32].

Отдельного внимания заслуживает исследование, показавшее J-образный характер зависимости объемов потребления алкоголя и риска развития ИБС у женщин. Показано, что в крайних категориях (непьющие и злоупотребляющие алкоголем) риск развития ИБС выше популяционного, в средних категориях (умеренно и средне употребляющие алкоголь) – ниже популяционного, в то время как у мужчин любая доза алкоголя имеет неблагоприятное значение для прогноза ССЗ [33].

#### **Клиника острого коронарного синдрома**

Верификация формы ИБС во многом определяется оценкой клинических проявлений у пациентов. Исходя из анатомо-физиологических особенностей женщин и мужчин, можно предположить, что этиопатогенетические механизмы и фенотипические проявления ИБС могут варьировать в зависимости от половой принадлежности.

При анализе пациентов с подозрением на ОКС в Великобритании в 2019 году установлено, что типичные симптомы при ОКС чаще встречались у женщин, чем у мужчин (77 % против 59 %), а наличие более трех типичных признаков ОКС у женщин имело большую диагностическую ценность для диагноза «инфаркт миокарда» [34]. Однако систематический обзор 27 исследований показал, что у женщин чаще встречались боль между лопатками, тошнота, рвота и одышка, а боль в груди и потоотделение встречались значительно реже, чем у мужчин с ОКС [35].

В популяции в возрасте с 18 до 55 лет проявление симптомов ИмпСТ было одинаковым у женщин и у мужчин, причем боль в груди была преобладающим симптомом для обоих полов [5]. Однако женщины имели большее количество дополнительных атипичных симптомов (например, боль или дискомфорт в эпигастральной области, учащенное сердцебиение, боль или дискомфорт в челюсти, шее, руках или между лопатками), не связанных с болью в груди [5], что также было отмечено и среди женщин со стабильными формами ИБС [12]. Между тем, сами пациентки и их лечащие врачи чаще связывали данные симптомы не с заболеваниями сердца, а с состояниями гастроэзофагеального рефлюкса, стресса или тревоги [36].

#### **Диагностика острого коронарного синдрома**

Обсуждая половые различия в диагностике

ИБС, необходимо отметить, что женщины реже проходили скрининговые методы исследования для выявления сердечно-сосудистых заболеваний до появления первых симптомов [37].

Отсутствие специфических для мужчин и женщин диагностических подходов играет значительную роль в отношении исходов ИБС. При этом известно о существовании половых особенностей, как среди макро-, так и среди микрососудистых поражений коронарных артерий. Различия в морфологическом субстрате могут определять диагностику ишемической болезни сердца.

Кальциноз артерий сегодня рассматривается в качестве предиктора ИБС. В мультицентровом исследовании 63 215 пациентов без симптомов ИБС риск смерти от ССЗ был одинаковым среди женщин и мужчин при отсутствии кальция в коронарных артериях [38]. Однако при обнаружении коронарного кальция риск смерти от ССЗ у женщин оказался в 1,3 раза выше и возрастал при наличии многососудистого поражения [38]. Женщины имеют более высокую плотность бляшки, чем мужчины [38, 39]. Однако плотность коронарного кальция не является прогностическим фактором высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, хотя является таковой для мужчин [38]. Установлено, что кальцифицированная бляшка быстрее прогрессирует у женщин, а некальцифицированная бляшка – у мужчин [39]. Отмечается не только роль коронарного кальция, но и кальциноза артерий иных локализаций в качестве предикторов ИБС у женщин. С.А Бойцов с соавт. отмечают, что наличие кальциноза артерий молочной железы на маммограммах ассоциируется с более высокой вероятностью инфаркта миокарда, смерти от ИБС и ССЗ, а также 3,5-кратным увеличением риска ИБС и 5-летнего инцидента коронарных событий [40].

Женщинам свойственен уникальный морфологический фенотип ишемической болезни сердца: у них наблюдалось большее количество необструктивных бляшек коронарных артерий [14, 41], и чаще обнаруживаются нестабильные бляшки с последующим разрывом [14]. У женщин с ОКС была установлена тенденция к увеличению частоты признаков нестабильности бляшек и их разрыва с возрастом [42].

До 10 % всех пациентов с ОКС и до трети пациентов женского пола по данным ангиографии не имеют клинически значимого поражения коронарных артерий [10], что соответствует критериям необструктивной ишемической болезни сердца (ischemia with non-obstructive coronary arteries, INOCA). Женщины, участвовавшие в ISCHEMIA trial, чаще имели в анамнезе стенокардию, несмотря на отсутствие обструктивного поражения венечных артерий (INOCA), и менее тяжелую степень ишемии при стрессовой визуализации [43]. Отечественные ученые отмечают, что инфаркт миокарда без пора-

жения коронарных артерий у женщин встречается в 2,5 раза чаще, чем у мужчин [44]. По данным шведского регистра коронарной ангиографии и ангиопластики (SCAAR), почти у 80 % исследуемых женщин со стабильными симптомами стенокардии в возрасте до 60 лет также не было установлено значимой обструкции коронарных артерий [4]. При этом у женщин чаще регистрируется более высокий фракционный резерв кровотока (ФРК) при компьютерной томографии и ниже вероятность наличия ФРК < 0,80 при стенозе той же степени, что у мужчин [12]. Данный факт, по-видимому, связан с более низкой частотой реваскуляризации среди женщин. Между тем, нельзя исключить, что рост ФРК у женщин может быть связан с увеличением соотношения объема левого желудочка к его массе, а предикторами проведения реваскуляризации у женщин можно считать как тяжесть стеноза коронарных артерий и выраженность клиники, так и ФРК [12].

В целом, синдром INOCA у женщин включает микрососудистую дисфункцию коронарных артерий, разрыв атеросклеротической бляшки, коронарный вазоспазм, спонтанную диссекцию коронарных артерий (СДКА), кардиомиопатию такоубо, тромбоэмболию коронарных артерий и может являться причиной развития инфаркта миокарда II типа [10]. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (кардиомиопатия такоубо) обусловлена значительным эмоциональным и/или физическим стрессом и характеризуется транзиторной дисфункцией левого желудочка, проявляющейся в виде типичных клинических симптомов ОКС [45, 46]. Несмотря на то, что кардиомиопатия такоубо составляет всего до 3 % всех случаев ОКС [10], 90 % пациентов с данной патологией являются женщинами постменопаузального возраста [45] с наличием в анамнезе ментального заболевания [47].

Спонтанная диссекция коронарных артерий, как составная часть INOCA у женщин, является частой причиной трудностей в верификации диагноза ОКС и характеризуется формированием интрамуральных гематом в коронарных артериях с нарушением кровоснабжения миокарда. СДКА является причиной ишемии в 1–4 % всех случаев ОКС, может быть причиной ОКС у 35 % женщин в возрасте до 50 лет и является причиной почти половины случаев ОКС у беременных женщин [10]. Пациенты с СДКА помимо типичных симптомов острого инфаркта миокарда чаще имеют такие важные клинические триггеры и проявления, как предшествующая интенсивная физическая (до 30 %) и эмоциональная (до 50 %) нагрузка [48, 49], послеродовой статус (2–18 %) [48–50], Им-пСТ (25–50 %) [48], жизнеугрожающая желудочковая аритмия (4–14 %) [48–50], кардиогенный шок (2–19 %) [51] и поражение только одной коронарной артерии (87 %) [49, 52], чаще всего левой передней нисходящей коронарной артерии по данным ангиографии (40–70 %) [48–50]. СДКА

обычно ассоциирована с беременностью и родами, фибромышечной дисплазией, заболеваниями соединительной ткани, спазмом коронарных артерий и гормональной терапией [10]. Показатели госпитальной смертности от спонтанной диссекции коронарных артерий низкие, однако, до 14 % пациентов нуждаются в срочной реваскуляризации. Анализ данных последних нескольких лет показывает, что терапевтический подход к пациентам с СДКА все еще требует доработки для снижения риска развития таких осложнений, как инфаркт миокарда и рецидив СДКА [53].

Обсуждая ОКС у женщин, а именно инфаркты миокарда второго типа, невозможно обойти вниманием коронарный вазоспазм, который провоцируется транзиторным дисбалансом между тонусом симпатического и парасимпатического отделов нервной системой и изменением баланса вазодилататоров и вазоконстрикторов, таких как оксид азота, эндотелин, простагландины, брадикинин и другие. Вазоспазм эпикардальных сегментов венечных артерий возникает, как правило, в покое и в ночное время суток и больше распространен среди мужчин, поражая в основном возрастные группы от 40 до 70 лет [10]. Среди предрасполагающих факторов риска отмечают возраст, повышение уровня С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, и курение [10]. Между тем, вазоспазм дистальных отделов венечных артерий может являться причиной микрососудистого варианта ИБС. Поражение дистальных отделов коронарных артерий широко распространено среди лиц, находящихся в группе риска, и связано с неблагоприятными исходами независимо от пола [54]. Тем не менее, женщины имеют более высокую распространенность микрососудистых заболеваний коронарных артерий по сравнению с мужчинами [41, 55]. Микрососудистая стенокардия (МСС) может быть представлена двумя разными эндотипами: структурная (ремоделирование коронарных артериол и/или внеклеточного матрикса) и функциональная (нарушение вазомоторного ответа сосудов) МСС. Последняя может быть обусловлена нарушением вазодилатационного резерва коронарных артериол. Международная группа исследователей по коронарным вазомоторным расстройствам, Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group, разработала стандартизированные критерии для верификации диагноза МСС [45]. Микрососудистая стенокардия считается установленной, если соблюдены все четыре критерия, и считается предварительным диагнозом, если присутствуют только три критерия: (1) симптомы стенокардии, (2) отсутствие обструкции коронарных артерий, (3) объективные признаки ишемии миокарда и (4) признаки коронарной микрососудистой дисфункции [55]. Несмотря на то, что в последние годы заметен значительный прогресс в диагностике и лечении пациентов с МСС,

патофизиологические механизмы все еще остаются не до конца изученными, а лечение проводится на основании небольших нерандомизированных исследований [56, 57]. Пациенты с МСС могут иметь широкий диапазон симптомов заболевания, большинство из которых, в том числе одышка, нередко ошибочно расцениваются как симптомы некардиологических заболеваний, что ограничивает возможности получения полной и своевременной помощи пациентам с данной патологией.

Таким образом, сегодня существуют убедительные факты, указывающие на связь пола пациента с ОКС и фенотипом ишемической болезни сердца, пол должен учитываться при выборе тактики ведения в индивидуальном порядке для достижения лучшего результата и прогноза лечения.

#### **Тактика и лечение острого коронарного синдрома**

Своевременная диагностика тесно коррелирует с необходимостью определения верной тактики ведения пациентов, а также определяет важность дальнейшего изучения проблемы, требования к улучшению порядка оказания медицинской помощи пациентам женского пола с ОКС.

Несмотря на то, что лечение пациентов с ИБС за последние годы значительно продвинулось как с теоретической, так и с практической точки зрения, влияние половых особенностей является важным вопросом и в этом разделе. С одной стороны, у женщин и у мужчин есть свои важные отличительные черты, играющие основополагающую роль в фармакокинетике и фармакодинамике большинства групп препаратов [58, 59]. С другой стороны, остаются пробелы в объеме оказываемого лечения: женщины реже получают лекарственные препараты для лечения ИБС, определенные клиническими рекомендациями [8, 11, 15, 18, 58, 60, 61]. Данная тенденция повсеместно сохраняется на протяжении многих лет в исследованиях в США (с 1995 по 2014 годы) [8], Австралии (с 2014 по 2018 годы) [62] и странах Европы (с 2014 по 2017 годы) [11]. Низкий уровень объема медикаментозного лечения согласно клиническим рекомендациям происходит в том числе среди женщин, которым проводили ангиографическое исследование [10]. Также женщины реже получают лекарственные препараты для вторичной профилактики после эпизода острого инфаркта миокарда [28, 63].

Половые различия в фармакокинетике лекарственных препаратов наблюдаются на всех уровнях: от особенностей всасывания препаратов до метаболизма и экскреции. Установлено, что у женщин ниже секреция соляной кислоты и медленнее пассаж содержимого желудочно-кишечного тракта по сравнению с мужчинами, что оказывает влияние на всасывание препаратов, в частности бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов [59].

Вследствие того, что у женщин в среднем больше процент жировой ткани, ниже масса тела, объ-

ем плазмы и размер органов, начало действия препаратов наступает значительно раньше, чем у мужчин. Помимо этого, у женщин наблюдается повышенный объем распределения лекарственного вещества, из-за чего дольше сохраняется эффект липофильных препаратов, тогда как объем распределения гидрофильных лекарственных средств ниже, чем у мужчин, но скорость достижения пика концентрации плазмы – выше, а значит у женщин наблюдается более выраженный эффект действия таких препаратов. Таким образом, лекарственные средства, которые требуют введения нагрузочной дозы (некоторые антиаритмические препараты, дигоксин, гепарин, тромболитические препараты) могут быстрее достигать пиковой концентрации в плазме и с большей вероятностью вызывать побочные эффекты у женщин [59].

Большую роль в метаболизме лекарственных средств играет биотрансформация в печени и последующая экскреция. Скорость кровотока, концентрация ферментов и скорость клубочковой фильтрации у женщин значительно отличаются. При подборе дозировки того или иного лекарственного препарата необходимо основываться на массе тела пациента для более оптимальных условий лечения [59].

Стоит отдельно обсудить группы препаратов, которые используют для лечения пациентов, и то, как различается фармакодинамика таких препаратов у женщин и мужчин.

*Гиполипидемическая терапия.* Дислипидемия является преобладающим фактором риска атеросклероза у женщин, в связи с чем вопрос о влиянии половых различий при приеме антилипидемических препаратов является крайне важным в аспекте лечения [59]. Липидный спектр женщины кардинально меняется в постменопаузальном возрасте, когда происходит увеличение уровня ЛПНП-ХС (фракция холестерина липопротеинов низкой плотности) и триглицеридов (ТГ) и снижение ЛПВП-ХС (фракция холестерина липопротеинов высокой плотности), повышая тем самым риск ССЗ у женщин [59]. Однако женщины по-прежнему реже получают статины [17, 58, 64], в том числе высокоэффективные дозы [58, 59, 64], и реже достигают целевых цифр ЛПНП-ХС [58, 59]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ эффективность лечения статинами у мужчин и женщин составляет 14,4 % и 4,8 % соответственно [65]. Статины уже зарекомендовали себя как эффективные препараты для вторичной профилактики повторных коронарных катастроф, инсультов и смертности от всех сердечно-сосудистых причин среди женщин и среди мужчин. Однако последние данные подтверждают положительный эффект приема статинов у женщин также в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [59]. Несмотря на доказанную эффективность приема статинов, во многих исследованиях показано, что женщины чаще,

чем мужчины, отказывались от терапии статинами либо прерывали прием препаратов [64]. Благодаря таким половым различиям в фармакокинетике лекарственных препаратов у женщин, как сниженный метаболизм, низкий уровень объема плазмы, низкий индекс массы тела и низкая мышечная масса, пациенты женского пола имеют выше риск развития статин-индуцированной миалгии, что также может быть причиной низкой приверженности женщин к лекарственным препаратам [59].

Половые различия в фармакокинетике и фармакодинамике ингибиторов PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) не были выявлены [59].

*Тромболизис.* Отмечается, что женщины имеют больший риск развития таких осложнений, как кровотечение и геморрагический инсульт, при применении тромболитических препаратов [59]. Данное распределение рисков частично нивелируется при подборе дозы препаратов с учетом массы тела и функции почек, что лишний раз подтверждает влияние половых различий на фармакодинамику лекарственных препаратов [59].

*Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).* Половые особенности затрагивают ренин-ангиотензин-альдостероновую систему как в условиях физиологической работы организма, так и при применении лекарственных препаратов, влияющих на работу РААС. Показано, что эстрогены с помощью суммарного эффекта на все этапы действия РААС снижают общий эффект влияния системы на организм, тогда как андрогены, наоборот, повышают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [59]. Именно благодаря ингибированию РААС женщины в репродуктивном возрасте реже страдают ССЗ. В ряде исследований не выявлено половых особенностей при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторов ренина (препарат Алискирен) [59]. В качестве антигипертензивного препарата ингибиторы РААС чаще применяют у мужчин, тогда как у женщин больше распространено применение диуретических препаратов [59]. Это может быть отчасти связано с тем, что ингибиторы РААС имеют потенциально тератогенный эффект у женщин репродуктивного возраста, и с тем, что частота побочных эффектов от препаратов с подобным механизмом действия выше среди женщин, включая иАПФ-ассоциированный кашель и нарушение функции почек. В исследовании EPHEBUS выявлено, что среди пациентов женского пола с ОИМ и дисфункцией ЛЖ больший положительный эффект в плане 30-дневной смертности имеет эплеренон, в отношении спиронолактона таких половых особенностей выявлено не было [59].

*Нитраты.* Показано, что Cmax и AUC изосорбида мононитрата выше у женщин ввиду более низкой

массы тела, что также необходимо учитывать при подборе дозировки лекарственных препаратов [59].

*Диуретики.* У женщин чаще развиваются такие электролитные нарушения, как гипонатриемия и гипокалиемия [59].

*Блокаторы кальциевых каналов.* Крупные исследования по артериальной гипертензии (ALLHAT, INSIGHT, STOP-Hypertension-2, NORDIL) не обнаружили влияния половых различий на исходы пациентов при использовании блокаторов кальциевых каналов [59].

*Бета-адреноблокаторы.* Эстрогены и прогестерон снижают экспрессию бета1-адренорецепторов миокарда, обуславливая кардиопротективный эффект. Большинство исследований бета-адреноблокаторов проводили у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), поэтому данные о половых различиях при применении бета-адреноблокаторов при ИБС представлены в аспекте пациентов с ХСН. В исследовании BEST лучшую выживаемость при ХСН ишемической этиологии демонстрируют женщины, а при ХСН ишемической этиологии она выше у мужчин [59]. Однако мета-анализ пяти исследований по ХСН (CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF, BEST and U.S. Carvedilol) подтвердил снижение смертности пациентов как мужского, так и женского пола [59]. Разнообразие данных может быть объяснено тем, что бета-адреноблокаторы реже используют среди женщин с ОИМ, количество включенных в клинические исследования женщин ниже, и женщины, как правило, старше и имеют больше сопутствующих заболеваний.

*Антитромботические лекарственные препараты.* Женщины чаще склонны к развитию кровотечений при применении антитромботической терапии (включая антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты) ввиду лучшей биодоступности и более высокого уровня препаратов в плазме крови [59]. В то же время аспирин чаще вызывает язвенные поражения слизистой желудочно-кишечного тракта у мужчин [59].

*Интервенционное лечение ОКС у женщин.* Еще предстоит определить, объясняет ли отсутствие рекомендаций, учитывающих особенности пола, или же высокий процент женщин с атипичными симптомами и сопутствующими заболеваниями то, что они реже, чем мужчины, подвергаются интервенционным методам [10, 11, 15, 16, 28, 30], в том числе те женщины, в ходе обследования которых были выявлены аномальные результаты при неинвазивных методах диагностики [60]. Многие исследования обнажают довольно серьезную и печальную статистику: женщины реже получают коронарную ангиографию [11, 17, 18, 21, 22, 63, 66], чрескожное коронарное вмешательство [11, 17, 20, 22, 66], коронарное шунтирование [66] и постановку стентов [20]. В отечественном исследовании пациентов с ОКС за 2016–2019 годы установлено, что

для 70 % женщин, которым было целесообразно провести реваскуляризацию, была выбрана консервативная тактика [29].

Также необходимо отметить, что у женщин выше процент осложнений, связанных с сосудистым доступом, частота кровотечений, риск повреждения сосудов при реваскуляризации и операционной смертности при коронарном шунтировании, поскольку коронарные артерии у женщин имеют меньший диаметр, большую извитость и склонность к диссекции и перфорации [61]. Учитывая более высокую частоту кровотечений при выполнении реваскуляризации у женщин [61], задержку в установке диагноза ОКС [4, 5, 9, 10] и повышенный риск кровотечений при отсроченной реваскуляризации независимо от пола [67], можно полагать, что женщины с ОКС находятся в высокой рискованной зоне по развитию осложнений при выполнении вмешательства на коронарных артериях.

Данные различия сохраняются в современной практике, несмотря на исследования, подтверждающие снижение избыточной смертности среди женщин при оказании оптимального лечения [10].

#### **Прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом**

Необходимо подчеркнуть важность различий в исходах среди мужчин и женщин. Неоднократно подтверждалось, что женщины имеют более негативный прогноз ИБС, чем мужчины [5, 23, 68, 69].

В более ранних исследованиях о влиянии пола на исходы пациентов с ИБС было продемонстрировано, что мужчины и женщины со стабильной стенокардией (в популяции пациентов с нормальными коронарными артериями и в популяции пациентов с диффузными необструктивными изменениями в сосудах) имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность) по сравнению с популяцией пациентов без ИБС [70]. Для обоих полов было продемонстрировано постепенное увеличение риска будущих неблагоприятных событий и смертности от всех причин с увеличением тяжести ИБС [70]. С другой стороны, в исследовании PROMISE у женщин с ИБС отмечались лучшие исходы ССЗ, чем у мужчин [60], что,

возможно, связано с более низким общим риском ССЗ у женщин в этой группе. Указанные данные подтверждают важность создания алгоритмов, учитывающих половые различия для более точного определения когорты пациентов, которые нуждаются в проведении неинвазивных методов диагностики и лечения.

Многочисленные ретроспективные анализы пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе с ИМпST и ИМбпST, показывают, что женщины имеют более высокие показатели смертности во время госпитализации [16, 18, 20], через 30 дней и через 1 год [20, 21] после ишемической катастрофы. Аналогичные результаты были получены при наблюдении популяций Азии (2006–2016 годы) [17], Европы (2014–2017 годы) [11] и США (2004–2015 годы) [22]. Анализ данных пациентов с ИМбпST с 2006 по 2015 годы в Китае показал значительное снижение госпитальной смертности у мужчин (с 16,9 % до 8,7 %), и некоторое увеличение у женщин (с 11,8 % до 12,0 %) [15]. Отсутствие снижения тенденции смертности среди женщин также отмечалось в исследовании авторов из США, включающем более 7 млн. пациентов [22]. В отечественных эпидемиологических исследованиях показано, что в период с 2000 по 2016 годы произошло снижение смертности от болезней системы кровообращения, в том числе от ИБС [71]. Среди других исходов острых форм ишемической болезни сердца стоит отметить развитие сердечной недостаточности, частота возникновения которой в ряде исследований была выше среди женщин [23, 61], а также повышенный риск повторных сосудистых катастроф [19].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на повышающуюся осведомленность о сердечно-сосудистых заболеваниях, как основной причины инвалидизации и смертности среди обоих полов, внимание специалистов к проблеме дифференцированного подхода к ведению женщин с ОКС остается недостаточным, что определяет необходимость углубленного изучения данной проблемы. Определение половых различий в диагностике и лечении острого коронарного синдрома имеет первостепенное значение и может способствовать разработке научных программ и клинических рекомендаций по ведению данной патологии у женщин с целью улучшения прогноза.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Источник финансирования**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Этическая экспертиза** не применима.

**Информированное согласие** не требуется.

#### **Conflicts of interests**

The authors declare no conflicts of interests.

#### **Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

**Ethics approval** is not applicable.

**Informed consent** is not required.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Tsao CW, Aday AW, Almarazgo ZI et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001052>.
2. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. с соавт. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*. 2018;58(10):53–58. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10184>.
3. Andreenko EY, Yavelov IS, Loukianov MM et al. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. prevalence and cardio-vascular risk factors. *Cardiology*. 2018;58(10):53–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10184>.
4. Cushman M, Shay CM, Howard VJ et al. Ten-year differences in women's awareness related to coronary heart disease: results of the 2019 American Heart Association National Survey: a special report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(7):e239–e248. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000907>.
5. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2015;37(1):24–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv598>.
6. Achenbach S. Coronary calcium: 'bad news' for men, but even 'worse news' for women? *Eur Heart J*. 2018;39(41):3736–3738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy630>.
7. Gabet A, Danchin N, Juillière Y et al. Acute coronary syndrome in women: rising hospitalizations in middle-aged French women, 2004–14. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1060–1065. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx097>.
8. Puymirat E. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with st-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308(10):998. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11348>.
9. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047–1056. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037137>.
10. Banco D, Chang J, Talmor N et al. Sex and race differences in the evaluation and treatment of young adults presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(10):e024199. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.024199>.
11. Haider A, Bengs S, Luu J et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2019;41(13):1328–1336. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz898>.
12. Hellgren T, Blöndal M, Jortveit J et al. Sex-related differences in the management and outcomes of patients hospitalized with ST-elevation myocardial infarction: a comparison within four European myocardial infarction registries. *Eur Heart J Open*. 2022;2(4). <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac042>.
13. Fairbairn TA, Dobson R, Hurwitz-Koweek L et al. Sex differences in coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from ADVANCE. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2020;13(12):2576–2587. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.008>.
14. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A et al. Sex differences in demographics, risk factors, presentation, and noninvasive testing in stable outpatients with suspected coronary artery disease. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):337–346. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.001>.
15. Van Den Hoogen IJ, Gianni U, Bax AM et al. Sex-specific risk for ischemia by invasive fractional flow reserve according to coronary atherosclerotic features: results from the CREDENCE trial. *Eur Heart J*. 2020;41(Supplement\_2):ehaa946.0188. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0188>.
16. Guo W, Du X, Gao Y et al. Sex differences in characteristics, treatments, and outcomes among patients hospitalized for non-ST-segment-elevation myocardial infarction in China: 2006 to 2015. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(6):e008535. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.121.008535>.
17. Kuehnemund L, Koeppel J, Feld J et al. Gender differences in acute myocardial infarction – A nationwide German real-life analysis from 2014 to 2017. *Clin Cardiol*. 2021;44(7):890–898. <https://doi.org/10.1002/clc.23662>.
18. Lee CY, Liu KT, Lu HT et al. Sex and gender differences in presentation, treatment and outcomes in acute coronary syndrome, a 10 year study from a multi-ethnic Asian population: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database – Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246474>.
19. Elgendy IY, Wegermann ZK, Li S et al. Sex differences in management and outcomes of acute myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2022;15(6):642–652. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.12.033>.
20. Asleh R, Manemam SM, Weston SA et al. Sex differences in outcomes after myocardial infarction in the community. *Am J Med*. 2021;134(1):114–121. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.040>.
21. Ruiz-Nodar JM, Ferreira JL, Ribera A et al. Sex differences in the management of patients with acute coronary syndrome: A population-based ecological cross-sectional study in Spain. *REC: CardioClinics*. 2021;56(3):168–178. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.10.009>.
22. Ten Haaf ME, Bax M, ten Berg JM et al. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2019;27(5):263–271. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1271-0>.
23. Matetic A, Shamkhani W, Rashid M et al. Trends of sex differences in clinical outcomes after myocardial infarction in the United States. *CJC Open*. 2021;3(12):S19–27. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.06.012>.
24. Lin DS-H, Lin Y-S, Lee J-K et al. Sex differences following percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for acute myocardial infarction. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00427-1>.
25. Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Коморбидность у больных с ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):622–629. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629>.
26. Sumin AN, Korok EV, Shcheglova AV, Barbarash OL. Comorbidities in patients with ischemic heart disease: gender

- differences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology = Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2017;13(5):622–629. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629>.
27. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. с соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
28. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV et al The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of JeSSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention = Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
29. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
30. Касумова Ф.Н., Фараджева Н.А., Мамедова Р.Н., Султанова С.С. Сравнительная характеристика факторов риска как предикторов ишемической болезни сердца у женщин при эпидемиологическом и клиническом обследовании. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):90–94. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-90-94>.
31. Kasumova FN, Faradzheva NA, Mamedova RN, Sultanova SS. Comparative characteristics of risk factors as predictors of coronary heart disease in women during an epidemiological and clinical examination. *Cardiovascular Therapy and Prevention = Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2019;18(1):90–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-90-94>.
32. Kerola AM, Palomäki A, Rautava P et al. Less revascularization in young women but impaired long-term outcomes in young men after myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(10):1437–1445. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac049>.
33. Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Гендерные различия в оказании медицинской помощи при остром коронарном синдроме. Анализ данных Федерального регистра острого коронарного синдрома за 2016–2019 гг. Терапевтический архив. 2022;94(7):797–802. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201732>.
34. Sagaydak OV, Oschepkova EV, Chazova IE. Sex differences in treatment of acute coronary syndrome patients. Data from federal registry of acute coronary syndrome 2016–2019. *Therapeutic archive = Terapevticheskij arhiv*. 2022;94(7):797–802. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201732>.
35. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. с соавт. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
36. Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from JeSSE. *Cardiovascular Therapy and Prevention = Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
37. Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В. с соавт. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):78–84. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-78-84>.
38. Ragino YI, Kuzminykh NA, Shcherbakova LV et al. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25–45 years. *Russian Journal of Cardiology = Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2019;(6):78–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-78-84>.
39. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. с соавт. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3003>. Balanova YA, Shalnova SA, Kutsenko VA et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention = Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2021;20(5):3003. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3003>.
40. Максимов С.А., Цыганкова Д.П. Популяционный риск развития ишемической болезни сердца в зависимости от объемов потребления алкоголя населением (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Кардиология. 2019;59(1):62–68. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.1.10217>.
41. Maksimov SA, Cygankova DP. Population risk of ischemic heart disease depending on the volume of alcohol consumption by the population (JeSSE-RF Study in the Kemerovo Region). *Cardiology = Kardiologija*. 2019;59(1):62–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.1.10217>.
42. Ferry AV, Anand A, Strachan FE et al. Presenting symptoms in men and women diagnosed with myocardial infarction using sex-specific criteria. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):e012307. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012307>.
43. Van Oosterhout REM, de Boer AR, Maas AHEM et al. Sex differences in symptom presentation in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(9):e014733. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.014733>.
44. Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B et al. Sex differences in the presentation and perception of symptoms among young patients with myocardial infarction. *Circulation*. 2018;137(8):781–790. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.031650>.
45. Daponte-Codina A, Knox EC, Mateo-Rodriguez I et al. Gender and social inequalities in awareness of coronary artery disease in European countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1388. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031388>.
46. Shaw LJ, Min JK, Nasir K et al. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *Eur Heart J*. 2018;39(41):3727–3735. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy534>.
47. Lee S-E, Sung JM, Andreini D et al. Sex differences in compositional plaque volume progression in patients with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2386–2396. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.034>.
48. Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К. с соавт. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 2. Кальциноз артерий молочной железы – связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рациональ-

- ная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(3):424–430. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430>.
49. Bochkareva EV, Kim IV, Butina EK et al. Mammographic screening as a tool for cardiovascular risk assessing. part 2. association of breast arterial calcification and cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology = Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2019;15(3):424–430. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430>.
50. Rodriguez Lozano PF, Rrapo Kaso E, Bourque JM et al. Cardiovascular imaging for ischemic heart disease in women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(8):1488–1501. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.01.006>.
51. Seegers LM, Araki M, Nakajima A et al. Sex differences in culprit plaque characteristics among different age groups in patients with acute coronary syndromes. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(6):e011612. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.121.011612>.
52. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK et al. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):773. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0822>.
53. Бейбалаева А.М., Кудяев М.Т., Гаджиева Т.А. с соавт. Инфаркт миокарда – особенности поражения коронарного русла и факторы риска у мужчин и женщин. Вестник новых медицинских технологий. 2019;(6):17–22. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16520>.
54. Beibalaeva AM, Kudaev MT, Gadjeva TA et al. Myocardial infarction – peculiarities of the damage of the coronary core and risk factors in men and women. *Bulletin of New Medical Technologies = Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2019;(6):17–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16520>.
55. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*. 2017;135(24):2426–2441. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.027121>.
56. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L et al. Stress cardiomyopathy diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.072>.
57. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–2046. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>.
58. Saw J, Aymong E, Sedlak T et al. Spontaneous coronary artery dissection. *Circulation Cardiovasc Interv*. 2014;7(5):645–655. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.114.001760>.
59. Saw J, Starovoytov A, Humphries K et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J*. 2019;40(15):1188–1197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz007>.
60. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation*. 2012;126(5):579–588. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.105718>.
61. Lobo AS, Cantu SM, Sharkey SW et al. Revascularization in patients with spontaneous coronary artery dissection and st-segment elevation myocardial infarction. *J Am College Cardiol*. 2019;74(10):1290–1300. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.065>.
62. Lempereur M, Gin K, Saw J. Multivessel spontaneous coronary artery dissection mimicking atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7):e87–88. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.12.207>.
63. Бродовская Т.О., Саид С., Бабыкина Е.Г. с соавт. Инвазивное и консервативное лечение спонтанной диссекции коронарных артерий: метаанализ. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):102–115. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-102-115>.
64. Brodovskaya TO, Saeed S, Babykina EG et al. Invasive and conservative treatment of spontaneous coronary artery dissection: a meta-analysis. *Ural Medical Journal*. 2022;21(5):102–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-102-115>.
65. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129(24):2518–2527. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.008507>.
66. Ang DTY, Berry C, Kaski J-C. Phenotype-based management of coronary microvascular dysfunction. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(6):3332–3340. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03000-w>.
67. Damman P, Elias-Smale SE, Jansen TPJ et al. Contemporary and future invasive coronary vasomotor function testing and treatment in patients with ischaemia with no obstructive coronary arteries. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24:H18–H24. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac053>.
68. Spione F, Arevalos V, Gabani R et al. Coronary microvascular angina: a state-of-the-art review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.800918>.
69. Zhao M, Woodward M, Vaartjes I et al. Sex differences in cardiovascular medication prescription in primary care: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(11):e014742. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.014742>.
70. Tamargo J, Rosano G, Walther T et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(3):163–182. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw042>.
71. Pagidipati NJ, Coles A, Hemal K et al. Sex differences in management and outcomes of patients with stable symptoms suggestive of coronary artery disease: Insights from the PROMISE trial. *Am Heart J*. 2019;208:28–36. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.11.002>.
72. Gaudino M, Di Franco A, Cao D et al. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(14):1407–1425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066>.
73. Lee CMY, Mnatzaganian G, Woodward M et al. Sex disparities in the management of coronary heart disease in general practices in Australia. *Heart*. 2019;105(24):1898–1904. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315134>.
74. Jortveit J, Govatsmark RES, Langørgen J et al. Gender differences in the assessment and treatment of myocardial infarction. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016;136(14–15):1215–1222. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.0224>.
75. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(8):e005562. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.118.005562>.

76. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. с соавт. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29–37. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>.
77. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ECVD-RF. *Cardiovascular therapy and prevention = Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2016;15(4):29–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>.
78. Tran VH, Mehawej J, Abboud DM et al. Age and sex differences and temporal trends in the use of invasive and noninvasive procedures in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17):e025605. <https://doi.org/10.1161/jaha.122.025605>.
79. Андрюшков А.Р. Сравнение результатов раннего и отсроченного ЧКВ у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Системный анализ РКИ. Уральский медицинский журнал. 2020;07(190): 46–49. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.07.11>.
80. Andreushkov AR. Comparison of results of early and delayed PCI in patients with ACS without ST segment elevation. System analysis of RCT. *Ural Medical Journal*. 2020;7(190):46–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.07.11>.
81. Gaudino M, Di Franco A, Cao D et al. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(14):1407–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066>.
82. Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. с соавт. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза. Кардиология. 2018;58(11):24–34. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10195>.
83. Andreenko EY, Yavelov IS, Loukianov MM et al. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem. features of etiology, clinical manifestation and prognosis. *Cardiology = Kardiologija*. 2018;58(11):24–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.11.10195>.
84. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2011;33(6):734–744. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>.
85. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 200–2016 гг. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(1):77–83. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83>.
86. Shalnova SA, Drapkina OM. The trends of cardiovascular and cancer mortality in russian men and women from 2000 to 2016 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology = Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2019;15(1):77–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83>.

## Сведения об авторах

**Т.О. Бродовская**

– доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, [tbrod80@gmail.com](mailto:tbrod80@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

**Э.В. Арбеьев**

– врач врачебного здравпункта аэровокзального комплекса, [earebyev@gmail.com](mailto:earebyev@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-1844-9039>

**И.Ф. Гришина**

– доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, [grishina@edc.nexcom.ru](mailto:grishina@edc.nexcom.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9004-3711>

**М.И. Петровских**

– студентка, [maria.petrovskih@yandex.ru](mailto:maria.petrovskih@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4621-7865>

Статья поступила в редакцию 10.02.2023; одобрена после рецензирования 17.04.2023; принята к публикации 03.07.2023.

## Information about the authors

**T.O. Brodovskaya**

– Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, [tbrod80@gmail.com](mailto:tbrod80@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-2847-4422>

**E.V. Arebeev**

– Physician at the health centre of the air terminal complex, [earebyev@gmail.com](mailto:earebyev@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-1844-9039>

**I.F. Grishina**

– Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics, [grishina@edc.nexcom.ru](mailto:grishina@edc.nexcom.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9004-3711>

**M.I. Petrovskikh**

– Student, [maria.petrovskih@yandex.ru](mailto:maria.petrovskih@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4621-7865>

The article was submitted 10.02.2023; approved after reviewing 17.04.2023; accepted for publication 03.07.2023.

## Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза

Е.В. Кудрявцева<sup>1✉</sup>, А.В. Геец<sup>2</sup>, Я.А. Мангилева<sup>3</sup>, А.В. Чижова<sup>4</sup>, О.В. Пацюк<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>2,5</sup> Клиническая больница РЖД-медицина, Екатеринбург, Россия

<sup>3,4</sup> Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия

✉ [elenavladpopova@yandex.ru](mailto:elenavladpopova@yandex.ru)

### Аннотация

**Введение.** Эндометриоз – заболевание, характеризующееся разрастанием морфологически и функционально подобной эндометрию ткани вне полости матки. Ранняя диагностика эндометриоза сильно затруднена. Золотым стандартом диагностики считается хирургический метод – лапароскопия, проводимая при бесплодии, тазовых болях или наличии объемных образований малого таза. Однако в настоящее время этот подход пересматривается, и актуальным является поиск маркеров эндометриоза для более ранней диагностики этого заболевания. **Цель работы** – обобщить современные данные о перспективных неинвазивных маркерах эндометриоза, определяемых в различных биологических средах. **Материалы и методы.** Проведен поиск научной литературы в базах данных PubMed, ResearchGate, Elibrary за 2017–2022 гг. с использованием комбинации ключевых слов на русском и английском языках: endometriosis (эндометриоз), endometrioma (эндометриома), endometriosis pathogenesis (патогенез эндометриоза), peritoneal fluid (перитонеальная жидкость), biomarkers (биомаркеры), serum markers (сывороточные маркеры). **Результаты.** Мы оценили более 30 предполагаемых биомаркеров в перитонеальной жидкости, сыворотке крови, моче и слюне, а также их комбинации в публикациях, которые соответствовали критериям отбора. Исследования оценивали диагностическую ценность и эффективность биомаркеров эндометриоза, но результаты этих исследований иногда были противоречивы. Нам не удалось идентифицировать ни один биомаркер или комбинацию биомаркеров, которые однозначно оказались бы клинически полезными. Наиболее значимые изменения биохимического состава наблюдались в перитонеальной жидкости, однако для ее получения необходимо инвазивное вмешательство. **Обсуждение.** Исследования слюны и мочи продемонстрировали многообещающие результаты в отношении диагностической точности, но доказательства были низкого качества для внедрения их в клинические рекомендации. Ряд биомаркеров сыворотки крови может оказаться полезным либо для выявления эндометриоза на ранних стадиях, либо для дифференциации эндометриомы яичника от других доброкачественных образований яичников, но доказательств для того, чтобы сделать значимые выводы, недостаточно. **Заключение.** На сегодняшний день ни один из биомаркеров не показал достаточной точности для клинического использования за пределами научно-исследовательской среды, тем не менее, исследования в этой области по-прежнему являются перспективными.

**Ключевые слова:** эндометриоз, перитонеальная жидкость, бесплодие, интерлейкины, хемотаксические цитокины, эндометриома

**Для цитирования:** Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А. с соавт. Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(4):140–147. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147>

© Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А., Чижова А.В., Пацюк О.В., 2023  
© Kudryavtseva E.V., Geets A.V., Mangileva Ya.A., Chizhova A.V., Patsyuk O.V., 2023

**Modern non-invasive diagnosis of endometriosis**E.V. Kudryavtseva<sup>1✉</sup>, A.V. Geets<sup>2</sup>, Y.A. Mangileva<sup>3</sup>, A.V. Chizhova<sup>4</sup>, O.V. Patsyuk<sup>5</sup><sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>2,5</sup> Clinical Hospital RZD-Medicine, Ekaterinburg, Russia<sup>3,4</sup> State Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia

✉ elenavladpopova@yandex.ru

**Abstract**

**Introduction** Endometriosis is a disease characterized by an overgrowth of morphologically and functionally endometrium-like tissue outside the uterine cavity. Early diagnosis of endometriosis is very difficult. The gold standard for diagnosis is the surgical method – laparoscopy, performed for infertility, pelvic pain or the presence of pelvic masses. However, this approach is currently being reconsidered, and the search for endometriosis markers for earlier diagnosis of this disease is relevant. **The purpose** of the literature review was to summarize the current data on promising noninvasive markers of endometriosis determined in various biological media. **Materials and methods** Scientific literature was searched in PubMed, ResearchGate, and Elibrary databases for 2017–2022 using a combination of Russian and English keywords: endometriosis, endometrioma, endometriosis pathogenesis, peritoneal fluid, biomarkers, serum markers. **Results** We evaluated more than 30 putative biomarkers in peritoneal fluid, serum, urine, and saliva, as well as their combinations in publications that met the selection criteria. Studies have evaluated the diagnostic value and efficacy of endometriosis biomarkers, but the results of these studies have sometimes been inconsistent. We were unable to identify a single biomarker or combination of biomarkers that was unequivocally clinically useful. The most significant changes in biochemical composition were observed in peritoneal fluid, but it requires invasive intervention to obtain it. **Discussion** Saliva and urine studies have shown promising results in terms of diagnostic accuracy, but the evidence was of low quality for introduction into clinical guidelines. A number of serum biomarkers may be useful either for detecting endometriosis at early stages or for differentiating ovarian endometrioma from other benign ovarian masses, but the evidence for meaningful conclusions is insufficient. **Conclusion** None of the biomarkers have shown sufficient accuracy for clinical use outside of the research environment, yet research in this area remains promising.

**Keywords:** endometriosis, peritoneal fluid, infertility, interleukins, chemotactic cytokines

**For citation:**

Kudryavtseva EV, Geets AV, Mangileva YaA et al. Modern non-invasive diagnosis of endometriosis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(4):140–147. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147>

**ВВЕДЕНИЕ**

Эндометриоз – одно из самых распространенных заболеваний у женщин репродуктивного периода, характеризующихся разрастанием гистологически и функционально похожей на эндометрий ткани за пределами полости матки преимущественно на тазовой брюшине и органах малого таза [1]. При этом также встречаются экстрагенитальные локализации, например, кожные рубцы, глаза, легкие и другие. Ведущими клиническими проявлениями на этапе дебюта заболевания являются бесплодие и хронические тазовые боли, однако никаких патогномичных симптомов эндометриоза не существует, заболевание клинически гетерогенно, что затрудняет диагностику [2].

На сегодняшний момент нельзя назвать точные причины и механизмы развития эндометриоза, существует несколько гипотез. Основными являются: теория ретроградного заброса эндометрия через фаллопиевы трубы, целомическая, метапла-

стическая, сосудистая и лимфатическая метастатическая теории [1, 3, 4].

Как уже было сказано выше, сложность и неспецифичность клинических проявлений осложняют своевременную диагностику. Такие современные методы диагностики как магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) становятся информативными только при развитии тяжелых форм эндометриоза в сочетании с инфильтративными формами и объемными образованиями придатков. Период с момента возникновения первых клинических проявлений до постановки диагноза иногда занимает несколько лет [5]. При этом в некоторых случаях диагноз «эндометриоз» устанавливается в результате случайной «находки» во время операций при других заболеваниях [6]. Согласно российским клиническим рекомендациям «Эндометриоз» (2020), золотым стандартом диагностики эндометриоза

является хирургический метод, – лапароскопия с гистологическим подтверждением эндометриодных очагов. Однако, в последних рекомендациях ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Европейское общество репродукции человека и эмбриологии) 2022 года это было оспорено: диагностика эндометриом или глубокого инфильтративного эндометриоза может быть выполнена с помощью ультразвукового метода или МРТ, без лапароскопии и гистологического подтверждения. Лапароскопия больше не является золотым стандартом диагностики, и теперь ее рекомендуют пациентам только в случае наличия клиники эндометриоза при отсутствии его визуализации по результатам УЗИ и МРТ, и/или при отсутствии клинического ответа на эмпирическое лечение [7]. Кроме того, поиск неинвазивных лабораторных маркеров эндометриоза важен для пациенток с синдромом хронической тазовой боли, у которых не удастся выявить точную причину боли по результатам инструментальных методов обследования, в некоторых случаях они в перспективе могут помочь определить, есть ли показания для оперативного лечения [8].

Данная проблема требует поиска новых методов неинвазивной диагностики эндометриоза на ранних стадиях заболевания для своевременной постановки диагноза и начала лечения, а также в некоторых случаях для коррекции репродуктивных планов женщины. Поэтому на сегодняшний день становится перспективным направление изучения биохимических показателей, изменяющихся при эндометриозе, в различных биологических жидкостях человека таких как: сыворотка и плазма крови, слюна, отделяемое влагалища, моча и др.

**Цель работы** – обобщить современные данные о перспективных неинвазивных маркерах эндометриоза, определяемых в различных биологических средах.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В данной статье представлен обзор статей русским и английском языках, найденных с использованием ресурсов PubMed, ResearchGate, eLibrary. Сочетания поисковых слов: endometriosis (эндометриоз), endometrioma (эндометриома), endometriosis pathogenesis (патогенез эндометриоза), peritoneal fluid (перитонеальная жидкость), biomarkers (биомаркеры), serum markers (сывороточные маркеры). Повторяющиеся источники были исключены. Преимущественно авторы уделяли внимание работам за последние 10 лет, но также использовали отдельные, более ранние источники.

Критерии включения: условия поиска были выбраны путем использования терминов MeSH (endometriosis, endometrioma, endometriosis pathogenesis, peritoneal fluid, biomarkers, serum markers) при рассмотрении ключевых слов в текущих статьях RGCS и предложений экспертов-исследователей.

Особое внимание было уделено работам, в которых описаны потенциальные маркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза. В результате было отобрано 45 источников.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Согласно данным систематического обзора научных статей одним из ведущих механизмов при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) является нарушение архитектоники малого таза за счет формирования спаечного процесса различных степеней тяжести, что приводит к трубному фактору бесплодия, а также является причиной формирования тазовых болей, в том числе циклических [4, 9, 10]. Развитие спаечного процесса ассоциировано с воспалением и нарушением местного иммунитета. Иммунологические факторы, такие как повышенные уровни цитокинов (ФНО-а, хемотоксин и другие), аутоантител (антинуклеарные и антифосфолипидные антитела), играют биохимическую роль в формировании бесплодия за счет локального развития воспалительного процесса, увеличения активных форм кислорода вокруг фолликулярного аппарата, приводя к ановуляторному менструальному циклу [9, 11, 12].

#### **Биохимический состав перитонеальной жидкости**

Очевидным становится тот факт, что наиболее значимой изменяющейся средой при наружном генитальном эндометриозе является перитонеальная жидкость (ПЖ), так как она непосредственно находится в прямом контакте с очагами эндометриоза. Несмотря на то, что изучение состава ПЖ – это инвазивный метод, эти исследования могут стать базой для поиска наиболее перспективных неинвазивных маркеров. Именно те маркеры, которые меняются при различных стадиях эндометриоза в ПЖ, могут определяться и в других биологических жидкостях, таких как кровь, моча, слюна.

Изменяющийся биохимический состав ПЖ может являться как следствием прогрессирования НГЭ, так и фактором, провоцирующим его развитие. Поэтому сегодня активно обсуждается состав ПЖ, который коррелирует с тяжестью эндометриоза. В перитонеальной жидкости отмечается значительное повышение концентрации гликоделина (PP14), мидкина (гепарин-связывающего белка), провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL8, IL-12), хемотаксина у пациенток с эндометриозом. Повышение этих показателей отражает характерные для эндометриоза воспалительные, пролиферативные процессы, в том числе ангиогенез [13–15]. Также авторы отметили изменение уровня некоторых маркеров в зависимости от фазы менструального цикла: интерлейкина 8, остеопротегрина, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и дефенсина [13]. Данные показатели биохимического состава ПЖ отражают воспалительный характер, стимулирующий активность фибробластов и, как следствие, развитие спаечного процесса органов

малого таза.

Интересным и новым направлением стала протеомика, – направление молекулярной биологии, исследующее все белки, которые могут синтезировать клетки или ткани [16]. Такой подход имеет место и в изучении белкового спектра ПЖ, изменяющегося при эндометриозе [17]. В дальнейшем перспективным направлением может стать изучение белкового спектра в других биологических жидкостях и оценка корреляции их протеомного состава с таковым в ПЖ.

#### **Неинвазивная диагностика**

По наблюдениям многих авторов исследование сыворотки крови у пациенток с эндометриозом является наиболее распространенным после исследования ПЖ. Наиболее изучено исследование цитокинов, включающих в себя фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины, колониестимулирующий фактор, интерфероны, продуцируемые иммунными клетками.

ФНО- $\alpha$  – группа белков, синтезируемая макрофагами, Т-хелперами первого порядка, способная подавлять синтез иммуноглобулинов, оказывать цитотоксическое действие, усиливает инсулинрезистентность, проницаемость сосудов. Кроме того, ФНО- $\alpha$  способен стимулировать образование других воспалительных веществ. Отмечается его повышение при НГЭ различной степени тяжести. Есть отдельные наблюдения, свидетельствующие о том, что применение антагонистов ФНО- $\alpha$  при эндометриозе способствует наступлению беременности, косвенно свидетельствуя о значимой роли ФНО- $\alpha$  в генезе бесплодия при эндометриозе [9, 18].

Также обсуждается роль антифосфолипидных антител при НГЭ, отмечается повышение их уровня у женщин, больных НГЭ, в сыворотке крови [19]. Это подтверждает значение аутоиммунных процессов в развитии эндометриоза.

Многие авторы пытались исследовать генетическую предрасположенность к эндометриозу [20–22]. На сегодняшний день в различных работах описано более 200 генетических вариантов, ассоциированных с развитием эндометриоза [23]. К генам-кандидатам эндометриоза относятся, например, ESR1, ESR2, CYP19A1, CYP17A1, GSTM1, GSTP1, TNF, TP53 и многие другие [21, 23–25]. Данные исследования помогают лучше понимать патогенез эндометриоза, однако ввиду низкой чувствительности и специфичности исследования генетических полиморфизмов в отношении эндометриоза, этот метод мало используется в клинической практике [20, 23, 26, 27].

МикроРНК стали изучать относительно недавно, и их полезность для выявления эндометриоза остается неопределенной. J.H. Hwang с соавт., а также M. Dutta показали значимые изменения белков сыворотки крови, выявленные путем вестерн-блоттинга (уровень гаптоглобина (HP),

С-область каппа-цепи Ig (IGKC), альфа-1В-гликопротеин (A1BG)) в зависимости от стадии эндометриоза. При этом для I стадии отмечали более значимо увеличение белков гаптоглобина и С-область каппа цепи Ig [28, 29]. Другие исследователи показали корреляционную связь стадии эндометриоза с такими биохимическими показателями как щелочная фосфатаза, общий белок, глюкоза, СА-125 и цитокератин-19 [30, 31]. Наиболее изученным гликопротеином при эндометриозе является СА-125. Антиген СА-125 обнаружен на поверхностных мембранах эндометриоидных гетеротопий. Содержимое эндометриоидных кист содержит СА-125 в высоких концентрациях. Уровень СА-125 может коррелировать с прогрессированием заболевания. Более 10 лет назад был опубликован метаанализ, который показал, что оценка СА-125 может быть более полезной при диагностике III–IV стадий заболевания, чем для I–II стадии эндометриоза. В целом, уровень СА-125, как правило, выше у женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами без эндометриоза (чувствительность 79 % против 44 % при 30 МЕ/мл) [30, 31]. Определение уровня СА-125 может иметь невысокую диагностическую ценность, но в то же время этот показатель может служить одним из критериев эффективности проведенной терапии, также он используется для оценки риска рецидива эндометриоза после хирургического лечения [32]. Статистически значимым (в сравнении со здоровыми женщинами) оказалось изменение при эндометриозе показателей альфа-фетопротеина (АФП), СА-19-9, HE4-фактора, хемоаттрактного белка моноцитов и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) [30]. Но при этом данные показатели часто могут изменяться и при других заболеваниях, в связи с чем они являются низкоспецифичными для эндометриоза и требуют проведения дифференциальной диагностики.

В последнее время появилась и накапливается информация о применении масс-спектрометрии в диагностике эндометриоза. Например, при эндометриозе используется метод MALDI-TOF MS (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация). Данная методика не рассчитана на идентификацию конкретного вещества, а выстраивает математическую модель и является высокочувствительным скрининговым методом. Методика подходит для исследования многих биологических жидкостей [33–35].

Неоднозначным является изучение роли цитокератина 19 (CYFRA 21-1), – белка цитоскелета эпителиоцитов в моче. Его изменение в виде повышения показателя больше характерно для различных онкологических процессов. Есть данные, которые показывают характерную связь между уровнем цитокератина 19 и наличием эндометриоза, однако не во всех исследованиях эта связь подтверждается [36–38]. Повышение в моче CYFRA

21-1 (предварительно взятом анализе перед операцией) было характерным при эндометриозе, подтвержденным лапароскопически [36]. Также предлагаются такие маркеры мочи, как энлаза 1 (NNE) и витамин D-связывающий белок (VDDBP), но, учитывая малые группы исследования, говорить об их значимости сложно [37].

В мета-анализе Y. Gao с соавт. изучали гормональные биомаркеры эндометриоза. Было показано, что среди них наибольшую чувствительность имеет измерение уровня ароматазы. Однако авторы подчеркивают, что исследования, включенные в мета-анализ, в основном были невысокого качества, и требуется дополнительная проверка полученных результатов [39].

Исследования показателей слюны при эндометриозе немногочисленны. Изучалась взаимосвязь выделяемого кортизола в зависимости от степени интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли. В группе женщин с эндометриозом были получены более низкие уровни гормона по сравнению с контрольной группой [40]. Также китайские ученые отметили большую чувствительность измерения СА-125 в слюне у больных эндометриозом по сравнению с исследованием сыворотки крови и мочи [41]. Отмечаются и отдельные упоминания изменения прогестерона в слюне. При этом данные исследования проведены на малых группах, что требует более глубокого исследования.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Постановка правильного диагноза эндометриоза часто бывает проблематичной, поскольку проявляющиеся симптомы могут быть неспецифическими и ассоциироваться с рядом других состояний. Методы визуализации, такие как трансвагинальное УЗИ и МРТ, могут помочь идентифицировать эндометриомы яичников или ректовагинальные эндометриоидные узлы, но они бесполезны в диагностике перитонеального эндометриоза [7]. Анализ показателей крови, мочи или слюны в перспективе поможет избежать инвазивной процедуры, а также позволит провести дифференциальную диагностику [28, 42]. Другая роль биомаркеров заключается в подтверждении терапевтической эффективности и в оценке риска рецидива заболевания [32]. Поэтому мы решили провести обзор литературы, чтобы определить, какие биомаркеры были предложены для использования в клинической практике. Поиск выявил более 30 возможных биомаркеров, которые были исследованы. Однако ни один из них не имеет четкого клинического применения, необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы установить их истинную диагностическую ценность.

Наибольшее количество научных наблюдений посвящено исследованию перитонеальной жидкости, как среды, непосредственно контактирующей с очагами эндометриоза и наиболее подверженной изменению [30, 43]. Сложность получения

ПЖ ограничивает ее использование в диагностике эндометриоза и/или определении его стадии, поэтому необходимо проводить поиск маркеров в других биологических средах [43–45].

Мало уделено внимания таким биологическим жидкостям как моча и слюна. Исследование СА-125, цитокератина-19 показало более высокую чувствительность при диагностике эндометриоза при определении данных показателей именно в моче или слюне, чем в сыворотке крови. Благодаря простоте и доступности забора мочи и слюны, измерение определенных показателей в этих средах может в перспективе являться удобным неинвазивным скрининговым методом для диагностики и определения стадии эндометриоза.

Единственным биомаркером эндометриоза, который активно использовался в клинической практике в течение последних 20 лет, является СА-125. Однако диагностическая ценность данного биомаркера в диагностике эндометриоза низкая, даже несмотря на то, что он давал определенные надежды в выявлении более тяжелой стадии заболевания и эндометриоидных кист яичников [32–34]. Китайские ученые отметили большую чувствительность измерения СА-125 в исследуемой слюне у больных эндометриозом по сравнению с исследованием сыворотки крови и мочи [41].

В настоящее время ни один из биомаркеров, рассмотренных в этом обзоре, не может быть рекомендован для рутинной клинической практики, поскольку доказательств недостаточно, или они были низкого качества.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Учитывая отсутствие явных клинических проявлений эндометриоза на ранних стадиях заболевания, своевременная диагностика является достаточно сложной. Поиск новых неинвазивных диагностических тестов является приоритетной задачей в настоящее время.

Исследования слюны и мочи продемонстрировали, что в этих биологических жидкостях могут быть определенные изменения биохимического фенотипа при эндометриозе. Однако подобных работ было недостаточно, или доказательства были низкого качества. Определение уровня некоторых биомаркеров сыворотки крови может оказаться полезным либо для выявления тазового эндометриоза, либо для дифференциации эндометриомы яичника от других доброкачественных образований яичников, но доказательств для того, чтобы сделать значимые выводы, недостаточно. В целом, на сегодняшний день ни один из биомаркеров не показал достаточной точности для клинического использования за пределами научно-исследовательской среды, поиск биомаркеров эндометриоза достаточно проблематичен, но, возможно, результаты будут более оптимистичны при анализе их различных сочетаний.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования**

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

**Этическая экспертиза** не требуется.

**Информированное согласие** не требуется.

**Conflicts of interests**

The authors declare no conflicts of interests.

**Funding source**

This study was not supported by any external sources of funding.

**Ethics approval** is not required.

**Informed consent** is not required.

**СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES**

1. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. Treasure Island (FL): 2022.
2. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C et al. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019;40:1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
3. Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Чижова А.В. Эндометриоз: вопросы патогенеза. Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. 2021;18:239–52. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252>.  
Kudryavtseva EV, Oboskalova TA, Vorontsova AV, Chizhova AV. Endometriosis: issues of pathogenesis. *Bulletin of the Urals Medical Academy of Science*. 2021;18:239–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252>.
4. Izumi G, Koga K, Takamura M et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44:191–8. <https://doi.org/10.1111/jog.13559>.
5. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R et al. Endometriosis: a retrospective analysis on diagnostic data in a cohort of 4,401 patients. *In Vivo*. 2022;36:430–438. <https://doi.org/10.21873/invivo.12721>.
6. Muhaidat N, Saleh S, Fram K et al. Prevalence of endometriosis in women undergoing laparoscopic surgery for various gynaecological indications at a Jordanian referral centre: gaining insight into the epidemiology of an important women's health problem. *BMC Womens Health*. 2021;21:381. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01530-y>.
7. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022:hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
8. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Крылова Ю.С. с соавт. Клиническая характеристика больных и морфологические особенности инфильтративных форм эндометриоза, а также результаты нерв-сберегающей методики хирургического лечения. Уральский Медицинский Журнал. 2019;5:24–31. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.05.32>.  
Bezhenar VF, Kruglov SV, Krylova SV et al. Clinical characteristics of patients and morphological features of infiltrative forms of endometriosis, as well as the results of nerve-saving methods of surgical treatment. *Ural Medical Journal*. 2019;5:24–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.05.32>.
9. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85:e13384. <https://doi.org/10.1111/aji.13384>.
10. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:659–667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>.
11. Broi MG Da, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23:273–80. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.
12. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethio-pathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res*. 2016;364:1–7. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2339-9>.
13. Nirgianakis K, McKinnon B, Ma L et al. Peritoneal fluid biomarkers in patients with endometriosis: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;42:113–122. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0064>.
14. Gupta D, Hull ML, Fraser I et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD012165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012165>.
15. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD012179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>.
16. James P. Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics. *Q Rev Biophys*. 1997;30:279–331. <https://doi.org/10.1017/s0033583597003399>.
17. Marianowski P, Szymusik I, Hibner M et al. Zastosowanie proteomiki do badań nad endometrioza [Proteomics in endometriosis]. *Ginekol Pol*. 2013;84:877–81. <https://doi.org/10.17772/gp/1655>.
18. Galo S, Zúbor P, Szunyogh N et al. [TNF-alpha serum levels in women with endometriosis: prospective clinical study]. *Ces Gynecol*. 2005;70:286–290.
19. Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В. с соавт. Распространенность и значение аутоантител для неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза у женщин. Акушерство и Гинекология. 2022;59–67. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.59-67>.  
Menzhinskaya IV, Melkumyan AG, Pavlovich SV et al. Prevalence and significance of autoantibodies for noninvasive diagnosis of external genital endometriosis in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;59–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.59-67>.
20. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20:702–716. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>.

21. Кудрявцева Е.В. Роль генов детоксикации в формировании патологии репродуктивной системы. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013;106–109.  
Kudryavtseva EV. The role of detoxification genes in the formation of reproductive system pathology. *Bulletin of the Urals Medical Academy of Science*. 2013;106–109. (In Russ.).
22. Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A et al. Genetic characterization of endometriosis patients: review of the literature and a prospective cohort study on a Mediterranean population. *Int J Mol Sci*. 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21051765>.
23. Méar L, Herr M, Fauconnier A et al. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2020;26:73–102. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz034>.
24. Smolarz B, Szyho K, Romanowicz H. The genetic background of endometriosis: can ESR2 and CYP19A1 genes be a potential risk factor for its development? *Int J Mol Sci*. 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21218235>.
25. Marla S, Mortlock S, Houshdaran S et al. Genetic risk factors for endometriosis near estrogen receptor 1 and coexpression of genes in this region in endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2021;27. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa082>.
26. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015;11:577–586. <https://doi.org/10.2217/whe.15.41>.
27. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019;111:327–340. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013>.
28. Hwang J-H, Lee K-S, Joo J-K et al. Identification of biomarkers for endometriosis in plasma from patients with endometriosis using a proteomics approach. *Mol Med Rep*. 2014;10:725–730. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2291>.
29. Dutta M, Subramani E, Taunk K et al. Investigation of serum proteome alterations in human endometriosis. *J Proteomics*. 2015;114:182–196. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2014.10.021>.
30. Tang T, Lai H, Huang X, Gu L, Shi H. Application of serum markers in diagnosis and staging of ovarian endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47:1441–1450. <https://doi.org/10.1111/jog.14654>.
31. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77. <https://doi.org/10.1111/aji.12622>.
32. Чижова А.В., Мангилева Я.А., Кудрявцева Е.В., Обоскалова Т.А. Факторы риска развития рецидива эндометриоза после оперативного лечения в условиях мегаполиса. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022;33:6–12. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022220616>.  
Chizhova AV, Mangileva YA, Kudryavtseva EV, Oboskalova TA. Risk factors for the development of ovarian endometrioma recurrence after surgical treatment in metropolitan areas. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;33:6–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2022220616>.
33. Wang L, Liu HY, Shi HH et al. Urine peptide patterns for non-invasive diagnosis of endometriosis: a preliminary prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:23–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.03.011>.
34. Борисова А.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л. с соавт. Диагностика наружного генитального эндометриоза с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2015;21:67–76. <https://doi.org/10.17116/repro201521659-68>.  
Borisova AV, Kozachenko AV, Starodubtseva NL et al. Diagnosis of external genital endometriosis using mass spectrometry methods (literature review). *Problems of Reproduction*. 2015;21:67–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201521659-68>.
35. Борисова А.В., Чаговец В.В., Козаченко А.В. с соавт. Сравнительный анализ липидного состава перитонеальной жидкости и плазмы крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. Акушерство и гинекология. 2017;74–82. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.74-82>.  
Orisova AV, Chagovets BB, Kozachenko AV et al. Comparative analysis of the lipid composition of peritoneal fluid and blood plasma in patients with external genital endometriosis and uterine myoma. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;74–82. (In Russ.). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.74-82>.
36. Lessey BA, Savaris RF, Ali S et al. Diagnostic accuracy of urinary cytokeratin 19 fragment for endometriosis. *Reprod Sci*. 2015;22:551–555. <https://doi.org/10.1177/1933719114553064>.
37. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C et al. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD012019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012019>.
38. Tokushige N, Markham R, Crossett B et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95:46–49. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.016>.
39. Gao Y, Shen M, Ma X et al. Seven Hormonal Biomarkers for Diagnosing Endometriosis: Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Diagnostic Test Accuracy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26:1026–1035.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.04.004>.
40. Petrelluzzi KFS, Garcia MC, Petta CA et al. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress*. 2008;11:390–397. <https://doi.org/10.1080/10253890701840610>.
41. Chen DX, Li FQ. [Primary research on saliva and serum CA125 assays for detecting malignant ovarian tumors]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1990;25:84–85,123–124.
42. Bendifallah S, Suisse S, Puchar A et al. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*. 2022;11. <https://doi.org/10.3390/jcm11030612>.
43. Jørgensen H, Hill AS, Beste MT et al. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017;107:1191–1199.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.013>.
44. Мангилева Я.А., Чижова А.В., Кудрявцева Е.В. с соавт. Значение состава перитонеальной жидкости в генезе бесплодия у женщин с эндометриозом яичников. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2022;19:82–

94. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-82-94>.

Mangileva YA, Chizhova AV, Kudryavtseva EV, Islamidi DK, Geyets AV. Significance of peritoneal fluid composition in the genesis of infertility in women with ovarian endometriosis. *Bulletin of the Ural Medical Academy of Science*. 2022;19:82–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2022-19-2-82-94>.

45. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7265238. <https://doi.org/10.1155/2017/7265238>.

#### Сведения об авторах

**Елена Владимировна Кудрявцева**

– доктор медицинских наук, доцент.  
elenavladpopova@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

**Андрей Вадимович Геец**

– врач-ординатор, an\_geets@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-00034126-9156>

**Яна Андреевна Мангилева**

– аспирант, yanaamangileva@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-3413-1685>

**Анна Вадимовна Чижова**

– аспирант, врач-акушер-гинеколог,  
annabobina17@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0001-5693-0264>

**Олег Владимирович Пацюк**

– кандидат медицинских наук, заведующий  
гинекологическим отделением,  
djazdoc1968@gmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0003-4570-1516>

Статья поступила в редакцию 19.09.2022;  
одобрена после рецензирования 28.02.2023;  
принята к публикации 03.07.2023.

#### Information about the authors

**Elena V. Kudryavtseva**

– Doctor of Science (Medicine), Associate Professor,  
elenavladpopova@yandex.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

**Andrew V. Geets**

– Resident doctor, an\_geets@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-00034126-9156>

**Yana A. Mangileva**

– Postgraduate student, yanaamangileva@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0003-3413-1685>

**Anna V. Chizhova**

– Postgraduate student, Obstetrician-gynecologist,  
annabobina17@mail.ru,  
<https://orcid.org/0000-0001-5693-0264>

**Oleg V. Patsyuk**

– Ph.D. in medicine, Head of the Gynecology  
Department, djazdoc1968@gmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0003-4570-1516>

The article was submitted 19.09.2022; approved  
after reviewing 28.02.2023; accepted for publication  
03.07.2023.

Подписано в печать: 08.08.2023. Дата выхода: 28.08.2023.

Формат 60x84 1/8. Усл.печ.л. 9,25.

Тираж 100 экз. Заказ № 3080. Свободная цена.

Адрес редакции «Уральского медицинского журнала»

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

Отпечатано в типографии ИП Копыльцов П.И.

394052, Воронежская область, г. Воронеж, ул. Маршала Неделина, д. 27, кв. 56.

Тел.: 89507656959. E-mail: Kopyltsow\_Pavel@mail.ru