

ISSN 2071-5943 (Print)
ISSN 2949-4389 (Online)



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

Адрес учредителя и издателя: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
E-mail: 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 Е18014.

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

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 22

№ 5

2023

URAL MEDICAL JOURNAL

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
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Олесен Дж., Копенгаген, Копенгаген,
Дания
Стародубов В.И., Москва, Россия
Усачёв 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

ДИНАМИКА ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АМИНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕЛИРИЕМ ПОСЛЕ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА, ПЕРЕНЕСШИХ ЭПИДУРАЛЬНУЮ АНЕСТЕЗИЮ РОПИВОКАИНОМ.....	5
И. Н. Недбайло, Ю. М. Шатрова, А. А. Ульянов, Т. Н. Шамаева	
<i>Анестезиология и реаниматология</i>	

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ.....	14
Р. И. Хлынова, О. М. Хромцова, И. Б. Хлынов, Р. Б. Бердников, В. М. Петров, Г. А. Мороз, Л. З. Абдурагимов	
<i>Внутренние болезни</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОПОРОЗА СРЕДИ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЬНИЦ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ.....	23
С. В. Верхотурова, В. В. Горбунов, С. Ю. Царенок, Т. А. Аксенова, Н. А. Ильямакова	
<i>Внутренние болезни</i>	

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАСПРОСТРАНЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ МЕГАПОЛИСА В ПЕРИОД 2020–2022 ГОДОВ.....	33
О. М. Оленькова, О. П. Ковтун, Я. Б. Бейкин, Е. А. Кузнецова, А. А. Тихомирова, Т. С. Черемохина	
<i>Инфекционные болезни</i>	

ПОКАЗАТЕЛИ САНИТАРНОЙ СТАТИСТИКИ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ УЧЕТА ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ.....	42
А. Р. Туков, И. В. Власова, А. М. Михайленко, М. Н. Зиятдинов	
<i>Медицина труда. Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины</i>	

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В РАБОТУ ЕКАТЕРИНБУРГСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА.....	49
М. С. Благодарева, Н. С. Брынза, С. Р. Беломестнов, О. Л. Ксенофонтова	
<i>Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины</i>	

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕНДЕНЦИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУБЕРКУЛЁЗУ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМИТАЦИОННОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ.....	58
И. А. Черняев, А. И. Цветков, Ю. П. Чугаев, П. Ф. Чернавин	
<i>Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины</i>	

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПЫТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОДЕЛЕЙ МЕЛАНОМЫ В16 И ЭПИДЕРМОИДНОЙ КАРЦИНОМЫ LEWIS ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СОЕДИНЕНИЙ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ.....	66
М. А. Додохова, М. А. Акименко, О. В. Воронова, М. С. Алхусейн-Кулягинова, Е. М. Котиева, В. В. Трепель, В. М. Котиева, А. Б. Альникин, И. М. Котиева	
<i>Патологическая физиология</i>	

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСРАДИАЛЬНОГО И ТРАНСФЕМОРАЛЬНОГО ДОСТУПОВ ПРИ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ.....	77
Е. Р. Хайрутдинов, Д. Г. Громов, А. В. Араблинский, И. М. Воронцов, О. В. Леонов, Е. А. Кальченко, Ю. Т. Игнатъев	
<i>Рентгенэндоваскулярная хирургия</i>	

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АБДОМИНОПЛАСТИКИ.....	87
В. В. Кузьмин, Н. А. Голубков, С. А. Чернядьев, С. И. Солодушкин	
<i>Хирургия</i>	

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТКИ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ АБДОМИНАЛЬНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ.....	95
А. А. Баулин, Л. А. Аверьянова, В. А. Баулин, О. А. Баулина	
<i>Хирургия</i>	

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГИДРОГЕЛЕЙ ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА.....	103
С. А. Чернядьев, А. В. Жиликов, А. В. Пестов, Е. А. Веретенникова, Н. А. Друкаренко, И. С. Каманцев, А. В. Кузнецов	
<i>Травматология и ортопедия. Хирургия</i>	

МЕХАНИЗМЫ ЗАКРЫТИЯ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ РАЗРЫВОВ СЕТЧАТКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ PRP ПЛАЗМЫ.....	115
С. С. Шамкин, С. Н. Субботина, А. Б. Степанянц	
<i>Офтальмология</i>	

СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН ПОСЛЕ ЗАРАЖЕНИЯ КОРОНАВИРУСОМ И ВАКЦИНАЦИИ.....	123
Х. Т. Дж. Матар, Г. М. В. Эштейев	
<i>Урология и андрология</i>	

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА ПРИ МЕНОПАУЗАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ.....	131
М. В. Данилова, Е. Н. Усольцева	
<i>Акушерство и гинекология</i>	

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У БЕРЕМЕННЫХ.....	140
Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, В. Н. Зинин, С. Е. Иванников, М. Р. Кельдасова	
<i>Акушерство и гинекология</i>	

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

DYNAMICS OF LIPOPEROXIDATION AND AMINO ACID SPECTRUM IN PATIENTS WITH DELIRIUM AFTER INTRAMEDULLARY OSTEOSYNTHESIS WITH ROPIVOCAINE EPIDURAL ANESTHESIA.....	5
I.N. Nedbailo, J.M. Shatrova, A.A. Ulianov, T.N. Shamaeva <i>Anesthesiology and Intensive Care</i>	
RESULTS OF A STUDY ON THE PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED DISEASES IN THE URAL FEDERAL DISTRICT.....	14
R.I. Khlynova, O.M. Khromtsova, I.B. Khlinov, R.B. Berdnikov, V.M. Petrov, G.A. Moroz, L.Z. Abduragimova <i>Internal Medicine</i>	
CLINICAL FEATURES OF OSTEOPOROSIS AMONG INDIGENOUS WOMEN OF RUSSIAN AND BURYAT ETHNICITY IN TRANS-BAIKAL REGION.....	23
S.V. Verkhoturova, V.V. Gorbunov, S.Y. Tsarenok, T.A. Aksenova, N.A. Iljamakova <i>Internal Medicine</i>	
FEATURES OF THE EPIDEMIC PROCESS IN THE SPREAD OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 ON THE TERRITORY OF THE METROPOLITAN AREA IN THE PERIOD 2020–2022.....	33
O.M. Olenkova, O.P. Kovtun, Ya.B. Beikin, E.A. Kuznetsova, A.A. Tikhomirova, T.S. Cheremokhina <i>Infectious Diseases</i>	
HEALTH STATISTICS INDICATORS AS A FACTOR IN ACCOUNTING FOR OCCUPATIONAL MORBIDITY.....	42
A.R. Turov, I.V. Vlasova, A.M. Mikhaylenko, M.N. Ziyatdinov <i>Labor Medicine. Public Health and Health Organization, Sociology and History of Medicine</i>	
POSITIVE EXPERIENCE OF INTRODUCING TELEMEDICINE TECHNOLOGIES IN THE EKATERINBURG CLINICAL PERINATAL CENTRE.....	49
M.S. Blagodareva, N.S. Brynza, S.R. Belomectnov, O.L. Ksenofontova <i>Public Health and Health Organization, Sociology and History of Medicine</i>	
FORECASTING TRENDS IN THE TUBERCULOSIS EPIDEMIC SITUATION USING A SIMULATION DYNAMIC MODEL.....	58
I.A. Cherniaev, A.I. Tsvetkov, Yu.P. Chugaev, P.F. Chernavin <i>Public Health and Health Organization, Sociology and History of Medicine</i>	
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE USE OF B16 MELANOMA AND LEWIS EPIDERMAL CARCINOMA MODELS FOR PRECLINICAL STUDIES OF COMPOUNDS WITH A PUTATIVE ANTITUMOR EFFECT.....	66
M.A. Dodokhova, M.A. Akimenko, O.V. Voronova, M.S. Alkhuseyn-Kuliagina, E.M. Kotieva, V.V. Trepel, V.M. Kotieva, A.B. Alnikin, I.M. Kotieva <i>Pathological Physiology</i>	
THE APPLICATION OF TRANSRADIAL AND TRANSFEMORAL APPROACHES IN CHEMOEMBOLIZATION FOR HEPATIC ARTERY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LIVER MALIGNANT TUMORS.....	77
E.R. Khayrutdinov, D.G. Gromov, A.V. Arablinskiy, I.M. Vorontsov, O.V. Leonov, E.A. Kalchenko, Yu.T. Ignatev <i>X-ray Endovascular Surgery</i>	
ASSESSMENT OF PLASMA HEMOSTASIS SYSTEM IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS AFTER ABDOMINOPLASTY.....	87
V.V. Kuzmin, N.N. Golubkov, S.A. Chernyadyev, S.I. Solodushkin <i>Surgery</i>	
CASE REPORT	
APPLICATION OF A DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN A PATIENT WITH RECURRENT ABDOMINAL PAIN SYNDROME.....	95
A.A. Baulin, L.A. Averyanova, V.A. Baulin, O.A. Baulina <i>Surgery</i>	
LITERATURE REVIEWS	
PROSPECTIVE APPLICATIONS OF HYDROGELS FOR THE INTRA-ARTICULAR TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS.....	103
S.A. Chernjad'ev, A.V. Zhilyakov, A.V. Pestov, E.A. Veretennikova, N.A. Drukarenko, I.S. Kamancev, A.V. Kuznecov <i>Traumatology and Orthopaedics. Surgery</i>	
MECHANISMS OF CLOSURE OF CENTRAL AND PERIPHERAL RETINAL TEARS USING PRP PLASMA.....	115
S.S. Shamkin, S.N. Subbotina, A.B. Stepanyants <i>Ophthalmology</i>	
REPRODUCTIVE SYSTEM STATUS IN MEN AFTER CORONAVIRUS INFECTION AND VACCINATION.....	123
Kh.T.Dzh. Matar, G.M.V. Esteves <i>Urology and Andrology</i>	
NEW PERSPECTIVES ON THE USE OF MELATONIN IN MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME.....	131
M.V. Danilova, E.N. Usoltseva <i>Obstetrics and Gynecology</i>	
IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN.....	140
L.D. Belotserkovtseva, L.V. Kovalenko, V.N. Zinin, S.E. Ivannikov, M.R. Keldasova <i>Obstetrics and Gynecology</i>	

**Динамика липопероксидации и аминокислотного спектра
у пациентов с делирием после интрамедуллярного остеосинтеза,
перенесших эпидуральную анестезию ропивокаином**Игорь Николаевич Недбайло✉, Юлия Михайловна Шатрова,
Алексей Алексеевич Ульянов, Татьяна Николаевна ШамаеваЮжно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
✉ nedb-igor@yandex.ru**Аннотация**

Введение. Патогенез послеоперационного делирия, причины его возникновения, факторы, способствующие его развитию, остаются предметом дискуссий. Представляется перспективным исследование динамики липопероксидации, уровня кортизола и аминокислотного обмена у пациентов с развитием послеоперационного делирия. Подобные исследования позволят выявить диагностические и прогностические маркеры. **Цель работы** – выявить различия в динамике процессов липопероксидации, аминокислотного баланса и уровня кортизола у пациентов с делирием и без делирия. **Материалы и методы.** В исследование включен 41 пациент, оперированный по поводу перелома бедренной кости под эпидуральной анестезией. Всем пациентам ежедневно проводился тест Метод Оценки Спутанного Сознания. В случае его положительного результата был диагностирован делирий. Таким образом, выделены две группы: с послеоперационным делирием ($n = 12$) и без делирия ($n = 29$). **Результаты.** В группе делирия до операции выявлена относительная недостаточность уровня глюкокортикостероидов, определяемого по снижению уровня кортизола ($pU < 0,01$), и угнетение процессов перекисного окисления липидов в виде снижения оснований Шиффа ($pU = 0,01$). Показатели аминокислотного обмена не имели значимых различий по основным пулам аминокислот. Интраоперационный период в обеих группах имел сходные характеристики, значимые отличия отсутствовали. В послеоперационном периоде угнетение липопероксидации в группе делирия менялось на большую ее активацию, которую определяли по повышенному уровню кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольную фазу ($pU < 0,01$). Также было отмечено увеличение пула ароматических ($pU < 0,01$) за счет увеличения содержания больших нейтральных аминокислот (фенилаланина, $pU = 0,0$, триптофана, $pU = 0,02$, тирозина, $pU < 0,01$) и снижения пула алифатических ($pU < 0,01$). В группе делирия уровень кортизола оставался достоверно ниже ($pU < 0,01$). **Обсуждение.** Дооперационное снижение исследуемых показателей в группе делирия может свидетельствовать об исходном редуكتивном стрессе. В послеоперационном периоде пациенты с делирием и без делирия по-разному проявляют метаболическую активность в отношении процессов липопероксидации и аминокислотного обмена, уровень кортизола остается достоверно меньше в группе делирия. **Заключение.** Развитию делирия способствуют исходный редуكتивный стресс и толерантная стратегия адаптации.

Ключевые слова: делирий, эпидуральная анестезия, липопероксидация, обмен аминокислот, толерантная стратегия адаптации, редуكتивный стресс

Для цитирования: Недбайло И.Н., Шатрова Ю.М., Ульянов А.А., Шамаева Т.Н. Динамика липопероксидации и аминокислотного спектра у пациентов с делирием после интрамедуллярного остеосинтеза, перенесших эпидуральную анестезию ропивокаином. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):5–13. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-5-13>

© Недбайло И. Н., Шатрова Ю. М., Ульянов А. А., Шамаева Т. Н., 2023
© Nedbailo I. N., Shatrova J. M., Ulianov A. A., Shamaeva T. N., 2023

Dynamics of lipoperoxidation and amino acid spectrum in patients with delirium after intramedullary osteosynthesis with ropivocaine epidural anesthesia

Igor N. Nedbailo✉, Julia M. Shatrova, Alexey A. Ulianov, Tat'jana N. Shamaeva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ nedb-igor@yandex.ru

Abstract

Introduction The pathogenesis of postoperative delirium, its causes, and factors contributing to its development remain a subject of debate. We consider it promising to study the dynamics of lipoperoxidation, cortisol levels and amino acid metabolism in patients with postoperative delirium. Such studies will reveal diagnostic and prognostic markers. **The aim** was to identify differences in the dynamics of lipoperoxidation, amino acid balance and cortisol levels in patients with and without delirium. **Materials and methods** A total of 41 patients who underwent surgery for a femoral fracture under epidural anaesthesia were included in the study. All patients underwent a daily test, - the Confused Consciousness Assessment Method. If it was positive, delirium was diagnosed; thus, two groups were identified: with postoperative delirium ($n = 12$) and without delirium ($n = 29$). **Results** In the preoperative delirium group, there was a relative lack of glucocorticosteroids as measured by reduced cortisol levels ($pU < 0.01$) and inhibition of lipid peroxidation as reduced Schiff bases ($pU = 0.01$). There were no significant differences in amino acid metabolism of the major amino acid pools. The intraoperative period in both groups had similar characteristics and no significant differences. In the postoperative period inhibition of lipoperoxidation in the delirium group changed into its greater activation, which was revealed by increased levels of ketodienes and conjugated trienes in isopropanol phase ($pU < 0.01$). There was also an increase in the aromatic pool ($pU < 0.01$) due to an increase in large neutral amino acids (phenylalanine, $pU = 0.0$, tryptophan, $pU = 0.02$, tyrosine, $pU < 0.01$) and a decrease in the aliphatic pool ($pU < 0.01$). Cortisol levels remained significantly lower in the delirium group ($pU < 0.01$). **Discussion** The preoperative decrease in the studied indices in the delirium group may indicate initial reductive stress. In the postoperative period, patients with and without delirium differ in their metabolic activity with respect to lipoperoxidation and amino acid metabolism, and cortisol levels remain significantly lower in the delirium group. **Conclusion** The development of delirium is facilitated by initial reductive stress and a tolerant adaptation strategy. **Keywords:** delirium, epidural anesthesia, lipoperoxidation, amino acid metabolism, tolerant adaptation strategy, reductive stress

For citation: Nedbailo IN, Shatrova JM, Ulianov AA, Shamaeva TN. Dynamics of lipoperoxidation and amino acid spectrum in patients with delirium after intramedullary osteosynthesis with ropivocaine epidural anesthesia. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):5–13. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-5-13>

ВВЕДЕНИЕ

Частота возникновения послеоперационного делирия, факторы, способствующие его появлению, в том числе и связь с видом анестезиологического пособия, по данным литературы варьирует от 4 % до 53 % [1]. Безусловно, немаловажную роль в этом играет диагностика делирия: метод оценки спутанности сознания (МОСС-ОРИТ), оценка выявления бреда (англ. Delirium Detection Score, DDS), шкала скрининга бреда у медсестер (англ. nursing delirium screening scale, Nu-DESC) [2, 3]. Развитие послеоперационного делирия влечет за собой как увеличение госпитальной летальности, так и удлинение сроков госпитализации [4]. В отношении патогенеза делирия единого мнения нет. Достаточно много исследований указывает на то, что его развитие связано с воспалением [5, 6], повреждением эндотелия и нарушениями гематоэнцефалического барьера [7], возрастом и коморбидным фоном [8]. За последние 1,5–2 десятилетия многие проблемы

современной анестезиологии и интенсивной терапии рассматриваются в патогенетическом контексте обмена аминокислот и окислительного стресса [9]. Не стало исключением такое осложнение, как послеоперационный делирий. Нам представляется перспективным рассмотрение проблематики патогенеза послеоперационного делирия с позиции концепции двух адаптационных стратегий, суть которой сформулирована еще в 1992 г. в виде толерантной (гипобиотической) стратегии адаптации [10]. Отчасти вышеуказанные предположения подтверждены результатами собственных исследований, доложенными на X конкурсе молодых ученых «Мемориал Б.Д. Зислина» (Екатеринбург, 2018 г.). Полученные нами данные указывают на изменения в редокс-равновесии при делирии: развитие редуکتивного стресса с угнетением перекисного окисления липидов (ПОЛ) до операции и окислительного модифицирования белков в послеоперационном периоде. Такого рода ограничения кислород-

зависимых процессов описаны в экспериментах на животных [11] и прослеживаются при некоторых отдельно взятых нозологиях [12]. Относительный дефицит продукции глюкокортикоидных гормонов при воздействии стрессоров рассматривается как один из атрибутивных признаков так называемой толерантной адаптационной стратегии. Гораздо больше фактологического материала, демонстрирующего аспекты патогенеза развития делирия, накоплено по аминокислотному обмену. Большинство работ посвящены аминокислотам, которые являются предшественниками нейротрансмиттеров, таких как серотонин (5HT), дофамин (DA), ацетилхолин (ACh) и норадреналин (NE). Оценка уровня этих нейротрансмиттеров непосредственно у критического пациента вызывает определенные трудности, поэтому несколько проще оценить уровень их предшественников, триптофана (Trp), фенилаланина (Phe) и тирозина (Tyr), в плазме [13]. Имеются исследования, показывающие связь повышенного уровня ароматических аминокислот в ликворе с развитием делирия [14]. И, хотя обнаружена низкая корреляция между уровнем больших нейтральных аминокислот ликвора и плазмы крови, все же определение содержания последних в плазме обладает определенными преимуществами. Роль триптофана рассматривается в отдельном контексте [15]. Метаболизм триптофана может протекать двумя путями: серотониновым (около 10 %) через серотонин, конечным продуктом которого является мелатонин, и кинурениновым (около 90 %) с разрушением ароматического ядра до двух оксидоредуктаз: индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО), которая активируется провоспалительными цитокинами, и триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО), которая активируется кортизолом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. В свою очередь, системный уровень триптофана регулирует уровень экспрессии ТДО, а уровень триптофана в основном зависит от приема пищи и динамики продукции кортикостероидов [16]. Острое повышение уровня глюкокортикостероидов (ГКС), в том числе и из-за стресса, повышает экспрессию ТДО. Однако если уровень кортизола остается хронически высоким, наступают резистентность ГКС и угнетение экспрессии ТДО. Индоламин-2,3-диоксигеназа часто активируется во время воспаления с образованием кинуренина, снижая количество триптофана, используемого для образования серотонина и других нейромедиаторов, дисбаланс которых рассматривается в патогенезе делирия [17]. По какому бы пути не шел метаболизм триптофана, по кинурениновому с метаболитами в виде хинолиновой и кинуреновой кислот, либо по серотониновому с метаболитами в виде серотонина и мелатонина, дисбаланс его метаболизма оказывает значимое влияние на нейротрансмиттерные системы организма и теоретически может провоцировать делирий. Усиление метаболизма триптофана через стресс и воспаление ведет к активации кинуренинового пути и истоще-

нию серотонинового пула, но и второй путь, при котором декарбоксилируется незначительная часть триптофана, ведет к образованию диметилтриптомина, роль которого в развитии гиперактивного делирия немаловажна [18]. Обмен фенилаланина и тирозина взаимосвязан. При гидроксировании фенилаланина под воздействием фенилаланин-гидроксилазы (основной путь катаболизма) образуется тирозин, который в свою очередь является предшественником синтеза многочисленных биологически активных веществ, наиболее яркие из которых дофамин, норадреналин, адреналин, меланин [19]. При сбое в синтезе фенилгидроксилазы метаболизм фенилаланина идет с накоплением токсичных для клеток мозга веществ, фениллактата либо фенилацетилглутамата. Наиболее известное клиническое проявление данного состояния – фенилкетонурия.

Также были проведены исследования обмена алифатических аминокислот, не менее активно участвующих в процессах метаболизма человека [20]. Мало изучено их влияние на когнитивные процессы, развитие делирия. Оценены влияние изолейцина, лейцина, валина, метионина на регулирование массы тела человека. Лизин, аргинин и цистеин играют немаловажную роль в формировании инсулинорезистентности и атеросклероза, к тому же описано влияние аргинина на развитие нейродегенеративных заболеваний. Динамика уровня фенилаланина, лейцина, аргинина, триптофана также изучена при онкозаболеваниях [21]. Но определение уровня триптофана, фенилаланина, тирозина, их соотношения с пулом больших нейтральных аминокислот, как и определение уровня кортизола, не дали достаточных данных для выделения какого-либо одного маркера делирия [22]. Что касается установления связи повышенного уровня кортизола и делирия [23, 24], то, как правило, эти исследования проведены в послеоперационном периоде, в котором уже произошли определенные изменения в гормональном статусе человека, к тому же имеются исследования, не дающие однозначной связи [25].

Цель работы – выявить различия в динамике процессов липопероксидации, аминокислотного баланса и уровня кортизола у пациентов с делирием и без делирия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: возраст 65–96 лет, сопоставимая тяжесть операции, письменное согласие пациента.

Критерии невключения: наличие органических поражений ЦНС, эпилепсии, психических заболеваний в анамнезе, деменция (MMSE – 24 балла и более), ASA – выше III степени.

Критерии исключения: отказ пациента от исследования на любом этапе, расширение объема оперативного вмешательства.

Все пациенты ($n = 41$) были прооперированы по поводу перелома бедренной кости методом блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС) гамма-стержнем.

Для достижения нейроаксиального блока использовали метод эпидуральной анестезии. Пункцию спинномозгового канала проводили на уровне позвонков L₂–L₃. В эпидуральное пространство вводили ропивакаин в сопоставимых дозировках (табл. 1).

В течение семи дней после операции при изменении уровня RASS проводили диагностику делирия по методу оценки спутанного сознания (МОСС-ОРИТ) [26]. В случае его положительного результата у пациента диагностировали делирий. Ретроспективно результаты исследований распределены в две группы: группа 1 (с делирием, $n = 12$, 29,27 %) и группа 2 (без делирия, $n = 29$, 70,73 %).

За сутки до операции и на пятые сутки после операции проводили оценку показателей уровней продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены, шиффовых основания) в изопропанольной и гептановой фазе липидного экстракта сыворотки крови. Содержание продуктов перекисного окисления липидов определяли спектрофотометрическим методом И.А. Волчегорского с соавт. [27]

Оценку активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы проводили по уровню кортизола. Определение уровня кортизола проводили тест-системой IMMULITE 2000 Cortisol (Siemens, Германия). Референсные значения у лиц старше 16 лет – 138–635 нмоль/л. При оценке обмена аминокислот определяли непосредственно уровни 20 основных протеиногенных аминокислот,

уровень орнитина и цитруллина, общий пул аминокислот, показатели групп аминокислот (положительные, отрицательные, полярные, неполярные, ароматические, алифатические, серосодержащие, оксикислоты, гетероциклические) и расчетные показатели (соотношение ароматических и алифатических, соотношение фенилаланина и тирозина, общий пул фенилаланина и тирозина). Абсолютные и относительные уровни аминокислот в сыворотке крови определяли методом капиллярного электрофореза с использованием системы «Капель–105М» (Люмекс, Россия).

Статистический анализ материала проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics версии 17.0. Описательная статистика: n – число наблюдений, % – относительное количество, Me[Q₁;Q₃] – медиана, первая и третья квартили соответственно. Для оценки достоверности различий при сравнении двух независимых групп использовали U-критерий Манна – Уитни без учета характера распределения. Для связанных групп использовали W-критерий Уилкоксона. Для определения связи фактора с исходом применяли анализ четырехпольных таблиц сопряженности с применением точного критерия Фишера. Оценку модели проводили с помощью ROC-анализа с использованием следующих показателей: AUC – площадь, ограниченная ROC-кривой, CUT-OFF – порог отсечения, чувствительности Se и специфичности Sp. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Описательная характеристика

Параметр		Группа 1 (делирий), $n = 12$	Группа 2 (без делирия), $n = 29$	P
Возраст, лет, Me [Q ₁ ;Q ₃]		81 [78,25;87,00]	77 [68,25;85,75]	$pU = 0,28$
Мужчины	абс.	1	11	$pF = 0,07$
	%	8,33	37,93	
Женщины	абс.	11	18	
	%	91,66	62,07	
Вес, кг, Me[Q ₁ ;Q ₃]		72,00 [69,25;77,00]	74,00 [56,50;80,00]	$pU = 0,74$
ASA III	абс.	12	29	
	%	100	100	
Возраст, г.		81,00 [78,25;87,00]	77,00 [68,25;85,75]	$pU = 0,28$
Ропивакаин, мг, Me [Q ₁ ;Q ₃]		126,50 [116,63;136,00]	132,50 [112,50;150,00]	$pU = 0,66$
Длительность операции, мин, Me [Q ₁ ;Q ₃]		96,5 [75,0;120,0]	75,0 [60,0;120,0]	$pU = 0,47$
АД систолическое минимальное		101,00 [97,25;111,00]	107,50 [100,00;118,75]	$pU = 0,18$
АД диастолическое минимальное		56 [51,25;63,00]	65 [56,25;70,00]	$pU = 0,07$
АД среднее минимальное		71,00 [67,50;78,75]	79,00 [70,00;86,50]	$pU = 0,09$
АД систолическое максимальное		144,00 [137,25;150,00]	145,00 [127,50;163,75]	$pU = 0,88$

Параметр	Группа 1 (делирий), $n = 12$	Группа 2 (без делирия), $n = 29$	P
АД диастолическое максимальное	89,00 [82,75;91,50]	90,00 [72,50;93,75]	$pU = 0,85$
АД среднее максимальное	107,00 [101,25;110,75]	107,50 [93,00;117,00]	$pU = 0,92$
ЧСС	64,5 [60,5;69,0]	64,5 [58,0;70,0]	$pU = 0,93$
Сатурация	99 [99;99]	99 [99;100]	$pU = 0,17$

Примечание: применяли U-критерий Манна – Уитни (значимость обозначена pU) и точный критерий Фишера (значимость обозначена pF).

Исследуемые группы значимо не отличались по основным антропометрическим показателям, возрасту, полу, степени тяжести по ASA, длительности, течению операции и дозы используемого анестетика (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследовали параметры аминокислотного обмена: 20 протеиногенных аминокислот, плюс орнитин и цитруллин, а также их соотношения. Процессы липопероксидации оценивали по уровню

диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов, шиффовых оснований в изопропанольную и гептановую фазу. Состояние гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы проводили по уровню кортизола. Достоверно значимые результаты, полученные до оперативного вмешательства, представлены в табл. 2.

В послеоперационном периоде проводили исследование тех же параметров (табл. 3).

Таблица 2

Различия в основных показателях ПОЛ, аминокислотного состава до операции

Определяемый параметр	Группа 1 (делирий) Ме $[Q_1; Q_3]$	Группа 2 (без делирия) Ме $[Q_1; Q_3]$	P^*
Шиффовы основания (изопропанольная фаза), у.е.о.	0 [0;0,01]	0,02[0,01;0,03]	0,01
Аспарагин, %	2,29 [2,09;2,57]	1,80 [1,66;1,95]	<0,01
Аспарагин, мкмоль/л	44,23 [31,03;48,95]	28,99 [24,57;40,01]	0,01
Аргинин, %	3,72 [2,86;3,83]	4,26 [3,81;5,47]	0,01
Валин, %	5,55 [4,89;5,96]	7,29 [5,91;8,25]	<0,01
Глутамин, %	18,06 [16,55;18,97]	16,08 [13,28;17,17]	<0,01
Кортизол, нмоль-л	219,00 [180,67;254,74]	428,00 [340,5;492,5]	<0,01

Примечание: *применяли U-критерий Манна – Уитни.

Таблица 3

Различия в основных показателях ПОЛ, аминокислотного состава на пятые сутки после операции

Определяемый параметр	Группа 1 (делирий) Ме $[Q_1; Q_3]$	Группа 2 (без делирия) Ме $[Q_1; Q_3]$	P^*
Кетодиены и сопряженные триены (изопропанольная фаза), у.е.о.	0,50 [0,46;0,54]	0,28 [0,23;0,41]	<0,01
Лизин, мкмоль/л	73,92 [71,09;77,14]	108,40 [67,63;155,63]	0,01
Орнитин, мкмоль/л	24,01 [20,35;29,07]	74,20 [48,10;137,76]	<0,01
Лейцин, мкмоль/л	49,96 [44,38;53,93]	78,78 [54,06;89,52]	<0,01
Изолейцин, мкмоль/л	29,71 [25,75;33,67]	56,15 [37,13;59,54]	<0,01
Валин, мкмоль/л	94,89 [85,96;107,27]	165,44 [131,13;191,63]	<0,01
Аланин, мкмоль/л	131,44 [112,49;150,5]	229,65 [184,71;334,35]	<0,01
Аспарагиновая кислота, мкмоль/л	9,59 [7,51;12,04]	18,48 [9,8;77,15]	<0,01
Орнитин, %	1,62 [1,25;1,91]	3,84 [3,46;5,72]	<0,01
Тирозин, %	2,56 [2,33;2,73]	2,22 [1,70;3,00]	<0,01
Триптофан, %	1,29 [1,24;1,38]	1,21 [0,89;1,43]	0,02
Фенилаланин, %	3,28 [2,76;3,44]	3,15 [2,28;3,39]	0,01
Изолейцин, %	2,07 [1,89;2,19]	2,93 [2,12;3,30]	<0,01
Аланин, %	8,9 [8,35;10,38]	12,54 [10,76;16,11]	<0,01
Положительные, %	9,73 [8,95;10,68]	16,36 [11,88;17,01]	<0,01

Определяемый параметр	Группа 1 (делирий) Me [Q ₁ ;Q ₃]	Группа 2 (без делирия) Me [Q ₁ ;Q ₃]	P*
Алифатические, %	28,51 [27,98;29,28]	33,11 [30,67;38,55]	<0,01
Ароматические, %	7,11 [6,42;7,47]	6,72 [5,08;7,45]	<0,01
Фенилаланин+Тирозин	5,78 [5,14;6,22]	5,45 [4,09;6,41]	<0,01
Ароматические/Алифатические	0,25 [0,23;0,27]	0,20 [0,16;0,24]	<0,01
Кортизол нмоль-л	214,45 [147,04;278,82]	411,50 [363,75;548,50]	<0,01

Примечание: *применяли U-критерий Манна – Уитни.

Анализ результатов, полученных на данные аминокислотного обмена с результатами пятые сутки после операции, показал различия в $p < 0,01$. Проведен ROC-анализ полученных данных (табл. 4 и рис. 1, 2). Для последующего анализа были взяты в работу

Результаты ROC-анализа

Таблица 4

Показатель	CUT-OFF*	Se, %	Sp, %	AUC	95% ДИ для AUC		P**
					min	max	
Кетодиены и сопряженные триены (изопропанольная фаза), у.е.о.	≥0,44	92	77	0,832	0,689	0,974	<0,01
Орнитин, мкмоль/л	≤31,41	100	77	0,867	0,751	0,983	<0,01
Лейцин, мкмоль/л	≤54,26	83	73	0,772	0,624	0,921	<0,01
Изолейцин, мкмоль/л	≤35,07	92	85	0,902	0,801	1,000	<0,01
Валин, мкмоль/л	≤107,7	75	69	0,817	0,679	0,956	<0,01
Аланин, мкмоль/л	≤158,25	92	92	0,938	0,000	1,000	<0,01
Аспарагиновая кислота, мкмоль/л	≤13,03	83	65	0,814	0,677	0,951	<0,01
Орнитин, %	≤1,96	83	69	0,776	0,627	0,924	<0,01
Тирозин, %	≥2,1	92	77	0,881	0,770	0,993	<0,01
Изолейцин, %	≤2,21	83	73	0,796	0,627	0,924	<0,01
Аланин, %	≤11,25	100	81	0,923	0,822	1,000	<0,01
Положительные, %	≤10,72	83	77	0,803	0,652	0,954	<0,01
Алифатические, %	≤29,77	92	88	0,910	0,787	1,000	<0,01
Ароматические, %	≥6,29	83	77	0,872	0,760	0,983	<0,01
Фенилаланин +Тирозин	≥4,96	92	77	0,853	0,730	0,975	<0,01
Ароматические/Алифатические	≥0,21	92	88	0,939	0,000	1,000	<0,01

Примечание: *≤ для делирия значения меньше или равно; ≥ для делирия значения больше или равно; ** применяли U-критерий Манна – Уитни.

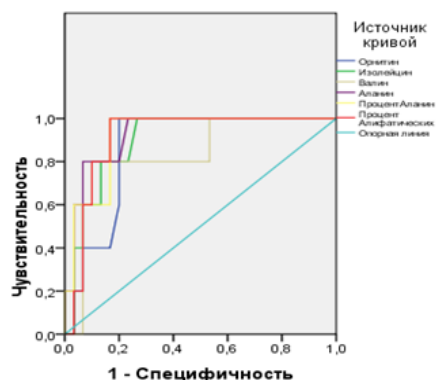


Рис. 1. ROC-кривые по показателям, которые в группе делирия оказались ниже при сравнении с группой 2

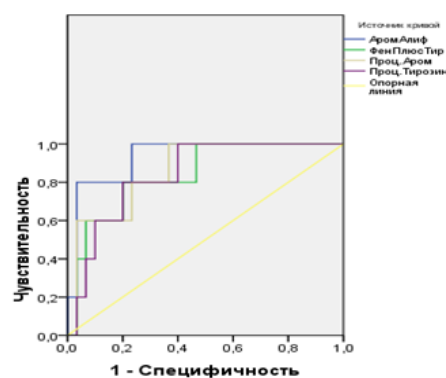


Рис. 2. ROC-кривые по показателям, которые в группе делирия оказались выше при сравнении с группой 2

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования получены данные, свидетельствующие о различиях в процессах липопероксидации и аминокислотного обмена в группах делирия и без делирия. До операции группа делирия имела определенные признаки редуكتивного стресса, проявившиеся в виде снижения уровня шиффовых оснований в изопропанольной фазе ($pU = 0,01$), которые могут быть объяснены как исходным дефицитом субстрата полярных липидов, в основном участвующих в построении мембран, так и замедлением процессов перекисного окисления липидов. Сочетание замедления процессов ПОЛ с низким уровнем глюкокортикостероидов, одним из маркеров которого является относительно низкий уровень кортизола ($pU < 0,01$), свидетельствует в пользу редуكتивного стресса, описанного нами в ранних работах. Оценка показателей в интраоперационном периоде не выявила значимых отклонений в течение операции. В послеоперационном периоде в группе делирия уровень кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольной фазе значимо выше, чем в группе нормы ($pU < 0,01$). У пациентов с делирием сохранялся и значимо более низкий уровень кортизола ($pU < 0,01$). При оценке ПОЛ по критерию Уилкоксона в обеих группах отмечали однонаправленную динамику показателей в виде увеличения содержания первичных, вторичных и третичных продуктов окисления. Однако в группе делирия эти процессы идут активнее, как и при сравнении уровня кетодиенов и сопряженных триенов.

Наиболее интересные результаты выявлены в анализе данных обмена аминокислот: уровень ароматических аминокислот после операции

выше ($pU < 0,01$), а уровень алифатических ниже ($pU < 0,01$) в группе делирия. Увеличение уровня ароматических аминокислот идет в основном за счет увеличения уровня больших нейтральных аминокислот (триптофан - $pU = 0,02$, тирозин - $pU < 0,01$, фенилаланин - нарушениям). Снижение уровня алифатических аминокислот идет за счет четырех аминокислот (лейцина, изолейцина, валина и метионина) с уровнем значимости каждой $pU < 0,01$.

При сравнении по критерию Уилкоксона отмечено значимое снижение уровня алифатических аминокислот в группе делирия (до операции - 32,32 [31,38;34,21], после операции 28,51 [27,98;29,28], $pW < 0,01$).

Таким образом, полученные результаты могут быть использованы в объяснении патогенеза послеоперационного делирия, а также применены в качестве прогностических критериев, предикторов развития, как и диагностическое, лабораторное подтверждение делирия. И хотя не получено однозначных данных для выявления какого-либо одного маркера развития этого состояния [28–31], в том числе и при исследовании ликвора [32], интегративный, совокупный анализ данных, вероятно, позволит это сделать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ПОД до операции имеют признаки редуكتивного стресса, проявляющегося недостаточной активностью гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и угнетением ПОЛ. После операции аминокислотный обмен в группе делирия идет в сторону уменьшения алифатического пула и достоверно выше в ароматическом.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Этическим комитетом Клиники ЮУГМУ (протокол от 26.02.2016 № 2).

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

The study was approved by the South Ural State Medical University Clinic Ethics Committee (protocol No. 2 dated 26.02.2016)

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Paul R, Morris W, Oladeji P, Huo M. Review of postoperative delirium in geriatric patients undergoing hip surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2016;7(2):100–105. <https://doi.org/10.1177/2151458516641162>.
2. Radtke FM, Franck M, Schneider M et al. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth.* 2008;101(3):338–343. <https://doi.org/10.1093/bja/aen193>.
3. Shenkin SD, Fox Ch, Godfrey M et al. Delirium detection in older acute medical inpatients: a multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Med.* 2019;17(1):138. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1367-9>.
4. Jorge-Ripper C, Aleman M-R, Ros R et al. Prognostic value of acute delirium recovery in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(8):1161–1167. <https://doi.org/10.1111/ggi.12842>.

5. Dillon ST, Vasunilashorn SM, Ngo L et al. Higher C-reactive protein levels predict postoperative delirium in older patients undergoing major elective surgery: a longitudinal nested case-control study. *Biol Psychiatry*. 2017;81(2):145–153. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.03.2098>.
6. Knaak C, Vorderwülbecke G, Spies C et al. C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(10):1282–1289. <https://doi.org/10.1111/aas.13441>.
7. Hughes CG, Pandharipande PP, Thompson JL et al. Endothelial activation and blood-brain barrier injury as risk factors for delirium in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2016;44(9):e809–817. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001739>.
8. Mu D-L, Wang D-X, Li L-H et al. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2010;14(6):R238. <https://doi.org/10.1186/cc9393>.
9. Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С. с соавт. Молекулярные механизмы окислительного стресса. *Вестник интенсивной терапии*. 2016;3:13–21.
Grebenchikov OA, Zabelina TS, Filippovskaya JS et al. Molecular mechanisms of oxidative stress. *Bulletin of Intensive Care*. 2016;3:13–21. (In Russ.).
10. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов. *Успехи современной биологии*. 1992;112(5–6):697–714.
Kulinsky VI, Olhovskiy IA. Two adaptation strategies under adverse conditions – resistant and tolerant. Role of hormones and receptors. *Advances in Modern Biology*. 1992;112(5–6):697–714. (In Russ.).
11. Цейликман В.Э. Изменение стрессорной реактивности системы крови при переходе к толерантной стратегии адаптации. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. М.: 1998. 47 с.
Zeilikman VE. Changes in stress reactivity of blood system during transition to tolerant adaptation strategy. Author's abstract of dissertation for the degree of Doctor of Biological Sciences. Moscow: 1998. 47 p. (In Russ.).
12. Синицкий А.И. Особенности свободнорадикального окисления при гипо- и гиперкортикоидных состояниях. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Челябинск: 2013. 40 с.
Sinitsky AI. Features of free radical oxidation in hypo- and hypercorticoid states. Author's abstract of dissertation for the degree of doctor of Medical Sciences. Chelyabinsk: 2013. 40 p. (In Russ.).
13. Watne LO, Idland A-V, Fekkes D et al. Increased CSF levels of aromatic amino acids in hip fracture patients with delirium suggests higher monoaminergic activity. *BMC Geriatr*. 2016;16:149. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0324-0>.
14. Pandharipande PP, Morandi A, Adams JR et al. Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1886–1892. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1573-6>.
15. Kanova M, Kohout P. Tryptophan: a unique role in the critically ill. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11714. <https://doi.org/10.3390/ijms222111714>.
16. Li Y, Hu N, Yang D et al. Regulating the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism. *FEBS J*. 2017;284(6):948–966. <https://doi.org/10.1111/febs.14026>.
17. Figueroa-Ramos MI, Arroyo-Novoa CM, Lee KA et al. Sleep and delirium in ICU patients: a review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):781–795. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1397-4>.
18. Lewis MC, Barnett SR. Postoperative delirium: the tryptophan dysregulation model. *Med Hypotheses*. 2004;63(3):402–406. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.01.033>.
19. Han Q, Phillips RS, Li J. Editorial: Aromatic amino acid metabolism. *Front Mol Biosci*. 2019;6:22. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00022>.
20. Шатова О.П., Заболотнева А.А., Микин И.Е. с соавт. Роль нарушения метаболизма аминокислот в развитии болезней цивилизации. *Вопросы диетологии*. 2022;12(1):41–47. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2022-1-41-47>.
Shatova OP, Zabolotneva AA, Mikin IE et al. Role of amino acid metabolism disorders in the development of diseases of civilization. *Dietary Issues*. 2022;12(1):41–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2022-1-41-47>.
21. Radek J, Magar P, Hedrychova D et al. Novel modified leucine and phenylalanine dipeptides modulate viability and attachment of cancer cells. *Eur J Med Chem*. 2020;188:112036. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112036>.
22. Dunne SS, Coffey JC, Konje S et al. Biomarkers in delirium: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2021;147:110530. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110530>.
23. Colkesen Y, Giray S, Ozenli Y et al. Relation of serum cortisol to delirium occurring after acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med*. 2013;31(1):161–165. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.07.001>.
24. Kazmierski J, Banys A, Latek J et al. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R38. <https://doi.org/10.1186/cc12548>.

25. Bisschop PH, de Rooij SE, Zwinderman AH et al. Cortisol, insulin, and glucose and the risk of delirium in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(9):1692–1696. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03575.x>
26. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370–1379. <https://doi.org/10.1111/10.1097/00003246-200107000-00012>.
27. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. с соавт. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989;35(1):127–131.
Volchegorsky IA, Nalimov AG, Yarovinsky BG et al. Comparison of different approaches to determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Medicinal Chemistry Issues.* 1989;35(1):127–131. (In Russ.).
28. Zhao B, Ni Y, Tian X. Low plasma cholinesterase activity is associated with postoperative delirium after noncardiac surgery in elderly patients: a prospective observational study. *Psychosomatics.* 2019;60(2):190–196. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2018.06.014>.
29. Miao S, Shen P, Zhang Q et al. Neopterin and mini-mental state examination scores, two independent risk factors for postoperative delirium in elderly patients with open abdominal surgery. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(6):1234–1238. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.192764>.
30. Erikson K, Ala-Kokko TI, Koskenkari J et al. Elevated serum S-100 β in patients with septic shock is associated with delirium. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(1):69–73. <https://doi.org/10.1111/aas.13228>.
31. Beishuizen SJ, Scholtens RM, van Munster BC et al. Unraveling the relationship between delirium, brain damage, and subsequent cognitive decline in a cohort of individuals undergoing surgery for hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(1):130–136. <https://doi.org/10.1111/jgs.14470>.
32. Hall RJ, Watne LO, Cunningham E et al. CSF biomarkers in delirium a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(11):1479–1500. <https://doi.org/10.1002/gps.4720>.

Сведения об авторах

И. Н. Недбайло

заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, nedb-igor@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-9402-5203

Ю. М. Шатрова

кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии им. Р.И. Лифшица, научный сотрудник НИИ иммунологии, shatr20@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-8865-6412

А. А. Ульянов

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, alexey.ulianov2014@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-6625-1457

Т. Н. Шамаева

кандидат педагогических наук, доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики, shamtan@rambler.ru, orcid.org/0000-0001-6327-2685

Статья поступила в редакцию 20.09.2022;
одобрена после рецензирования 09.06.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Information about the authors

I. N. Nedbailo

Head of the Intensive Care Unit, Assistant of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, nedb-igor@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-9402-5203

J. M. Shatrova

PhD (Biology), Senior Lecturer of the R.I. Lifshitz Department of Biochemistry, Researcher at the Research Institute of Immunology, shatr20@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-8865-6412

A. A. Ulianov

Anaesthesiologist and Intensive Care Specialist in the Intensive Care Unit, alexey.ulianov2014@yandex.ru, orcid.org/0000-0002-6625-1457

T. N. Shamaeva

PhD (Pedagogy), Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics, Computer Science and Statistics and Physics, shamtan@rambler.ru, orcid.org/0000-0001-6327-2685

The article was submitted 20.09.2022;
approved after reviewing 09.06.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):14–22
Ural Medical Journal. 2023;22(5):14–22

Научная статья
УДК 616.33-002.27:616.98
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-14-22>

Результаты исследования распространенности *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний в Уральском федеральном округе

Р.И. Хлынова[✉], О. М. Хромцова, И. Б. Хлынов, Р. Б. Бердников, В. М. Петров, Г. А. Мороз,
Л. З. Абдурагимова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[✉] khlynova-ri@yandex.ru

Аннотация

Введение. Бактерия *Helicobacter pylori* обладает наиболее выраженным онкогенным потенциалом среди известных биологических канцерогенов человека. Положительный хеликобактерный статус приводит к развитию хронического гастрита и при длительной персистенции инфекции в слизистой оболочке желудка ассоциирован с развитием атрофического гастрита и аденокарциномы желудка. По международным данным, распространенность инфекции в России соответствует уровню стран с низким социально-экономическим статусом. В отечественной литературе присутствуют данные для ограниченного числа регионов: Северо-Западной части России, Сибири и Дальнего Востока. **Цель работы** – определить распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и хронического атрофического гастрита среди пациентов, проживающих в Уральском федеральном округе, и выявить факторы риска данных заболеваний посредством современных методов диагностики, применяемых в клинической практике. **Материалы и методы.** Обсервационное неинтервенционное анонимное кросс-секционное исследование 11 721 первичного пациента. Все пациенты, проходившие обследование на инфекцию *H. pylori*, проживали на территории Уральского федерального округа. 13С-уреазный дыхательный тест выполнен 10 882 больным, ФГДС с биопсией слизистой оболочки желудка по OLGA (англ. Operative Link for Gastritis Assessment) и гистологической оценкой биоптатов – 839 пациентам. **Результаты.** Распространенность инфекции *H. pylori* среди пациентов, первично обратившихся за медицинской помощью, по результатам 13С-УДТ составила 46,9 %, а хронического атрофического гастрита по данным гистологической оценки биоптата – 24,9 %. Риск развития хронического атрофического гастрита выше у лиц, инфицированных *H. pylori* (ОШ 2,25; 95 % ДИ:1,62–3,11, $p < 0,001$), и пациентов старше 60 лет. **Обсуждение.** Полученная распространенность инфекции *H. pylori* в Уральском федеральном округе ниже представленных в современных литературных источниках уровней для России. Нарастание распространенности инфекции с возрастом подтверждает принцип зависимости распространенности инфекции от изменения социально-экономических условий жизни поколения. Выявленная распространенность хронического атрофического гастрита сопоставима с отечественными данными. Риск развития атрофии слизистой оболочки желудка повышается с возрастом и при наличии инфекции *H. pylori*, что побуждает к активному скринингу гастропатологии у данной категории лиц. **Заключение.** Распространенность инфекции *H. pylori* и атрофического гастрита среди первичных пациентов, определенная на основании референсных методов диагностики, составила 46,9 % и 24,9 % соответственно.

Ключевые слова: инфекция *Helicobacter pylori*, распространенность, 13С-уреазный дыхательный тест, OLGA

Для цитирования: Хлынова Р.И., Хромцова О.М., Хлынов И.Б. с соавт. Результаты исследования распространенности *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний в Уральском федеральном округе. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):14–22. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-14-22>

© Хлынова Р. И., Хромцова О. М., Хлынов И. Б., Бердников Р. Б., Петров В. М., Мороз Г. А., Абдурагимова Л. З., 2023
© Khlynova R. I., Khromtsova O. M., Khlinov I. B., Berdnikov R. B., Petrov V. M., Moroz G. A., Abduragimova L. Z., 2023

Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated diseases in the Ural Federal District

R. I. Khlynova✉, O. M. Khromtsova, I. B. Khlinov, R. B. Berdnikov, V. M. Petrov, G. A. Moroz, L. Z. Abduragimova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ khlynova-ri@yandex.ru

Abstract

Introduction *Helicobacter pylori* has the most pronounced oncogenic potential among known biological carcinogens of humans. *Helicobacter* positivity leads to the development of chronic gastritis and with prolonged persistence of infection in the gastric mucosa it is associated with the development of atrophic gastritis and adenocarcinoma of the stomach. According to international data, the prevalence of infection in Russia corresponds to the level of countries with low socio-economic status. The domestic literature contains data for a limited number of regions, such as North-West Russia, Siberia and the Far East. **The aim of the study** was to determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis among patients residing in the Ural Federal District and to identify risk factors for these diseases using modern diagnostic methods used in clinical practice. **Materials and methods** Observational non-interventional anonymous cross-sectional study of 11,721 primary patients among those tested for *H. pylori* infection residing in the Ural Federal District. 13C-urease breath test was performed in 10,882 patients, FGDS with gastric mucosal biopsy according to OLGA and histological evaluation of biopsy specimens – in 839 patients. **Results** The prevalence of *H. pylori* infection among primary care patients by 13C-UT was 46.9 % and that of chronic atrophic gastritis by histological evaluation of a biopsy specimen was 24.9 %. The risk of chronic atrophic gastritis was higher in those infected with *H. pylori* (OR 1.71; 95 % CI: 1.24–2.37, $p = 0.002$) and in patients over 60 years old. **Discussion** The resulting prevalence of *H. pylori* infection in the Ural Federal District is below the levels reported in the current literary for Russia. The increasing prevalence of infection with age confirms the principle that the prevalence of infection depends on changing socio-economic conditions in a generation. The observed prevalence of chronic atrophic gastritis is comparable with the national data. The risk of gastric mucosal atrophy increases with age and in the presence of *H. pylori* infection, which prompts active screening of gastropathology in this category of individuals. **Conclusion** The prevalence of *H. pylori* infection and atrophic gastritis among primary patients, as determined by reference diagnostics, was 46.9 % and 24.9 %, respectively.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, prevalence, 13C-urease breath test, OLGA

For citation: Khlynova RI, Khromtsova OM, Khlinov IB et al. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated diseases in the Ural Federal District. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):14–22. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-14-22>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из начальных этапов на пути признания роли *Helicobacter pylori* в патогенезе широкого спектра заболеваний внутренних органов послужила работа В.Дж. Маршалл и Дж.Р. Варрен по выделению данной бактерии от 13 пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки и 18 пациентов с язвой желудка, опубликованная в 1984 г., результаты которой вызвали массовое недоверие у медицинского сообщества [1]. С целью подтверждения гипотезы об инфекционном происхождении гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки В.Дж. Маршалл предпринял эксперимент с самозаражением: выпил бульон, содержащий инокулят с четырехдневной чашки с культурой *H. pylori*, полученной при эндоскопическом исследовании желудка пациента с симптомами диспепсии. Спустя трое суток у ученого возникли тошнота, рвота и галитоз, на десятки сутки диагноз хеликобактерного гастрита был подтвержден эндоскопически и гистологически [2].

В течение более чем 30-летнего периода мировая гастроэнтерология получила достаточную информацию о микробиологической характеристике, факторах вирулентности и распространенности *H. pylori* в популяции. *H. pylori* – грамтрицательная, неспорообразующая микроаэрофильная бактерия длиной от 2 до 4 мкм и шириной от 0,5 до 1 мкм. Характерная особенность строения данного микроорганизма – его S-образная или спиралевидной форма с 2–6 жгутиками на одном из полюсов. Бактерия колонизирует антральный отдел и тело желудка, продвигаясь через слой пристеночной слизи к поверхности эпителия желудка в зону с менее агрессивной кислотностью (в пределах 4,5–6,5). При изменении окружающей среды, в частности pH, или под воздействием антибактериальных препаратов бактерия способна трансформироваться в кокковую форму, что повышает ее устойчивость [3–5].

В Маастрихтском консенсусе VI пересмотра отмечено, что положительный хеликобактерный статус всегда ассоциирован с развитием хронического гастрита и в последующем приводит к развитию ряда заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*: язвенной болезни, хронического атрофического гастрита, аденокарциномы желудка и MALT-лимфомы [6, 7].

H. pylori является триггером апоптоза желудочного эпителия и усиления пролиферативной активности в герминативных зонах, приводящих к развитию атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка (СОЖ) [8, 9]. Согласно современным представлениям, бактерия обладает самым выраженным онкогенным потенциалом среди известных биологических канцерогенов человека, а эрадикационная терапия значительно снижает риск развития рака желудка [10, 11]. Несмотря на высокую актуальность изучения инфекции *H. pylori* ввиду широкого спектра заболеваний, в том числе злокачественных, к развитию которых приводит положительный хеликобактерный статус, на карте мира по настоящий момент остаются области, для которых отсутствуют данные о распространенности изучаемой инфекции. По международным данным, в 2017 г. во всем мире насчитывалось около 4,4 млрд. человек с инфекцией *H. pylori*. Распространенность в России составила 78,5 %, что соответствовало уровню стран с низким социально-экономическим статусом [12, 13]. В экономически развитых странах положительный статус хеликобактерной инфекции выявляется у 15–35 % населения [14]. В отечественной литературе присутствуют данные для ограниченного числа регионов (рис. 1). В результате диспансеризации населения Москвы в 2013 г. обнаружено, что инфекция *H. pylori* встречается у 90 % населения [15], при проведении исследования среди пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге распространенность инфекции *H. pylori* составила 50 % [16], серопозитивный хеликобактерный статус среди населения Сибири и Дальнего Востока выявлен у 70–92 % обследованных [17, 18]. По мнению



Рис. 1. Распространенность инфекции *H. pylori* среди жителей различных регионов России, %

В.Т. Ивашкина, в настоящее время данные о распространенности инфекции *H. pylori* среди населения большинства регионов России отсутствуют [19].

Цель работы – определить распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и хронического атрофического гастрита среди пациентов, проживающих в Уральском федеральном округе, и выявить факторы риска данных заболеваний посредством современных методов диагностики, применяемых в клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках создания и ведения территориального регистра эрадикационной терапии [20] с 2018 по 2022 гг. проведено наблюдательное неинтервенционное анонимное кросс-секционное исследование, проанализированы данные пациентов ($n = 11\,721$), являющихся жителями Уральского федерального округа, первично проходивших обследование на инфекцию *H. pylori* по поводу синдрома диспепсии или в составе мероприятий профилактического медицинского осмотра.

Верификацию инфекции *H. pylori* у 10 882 пациентов проводили с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной ^{13}C . Референсные значения: при относительной разнице между отношением $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в пробах выдыхаемого воздуха до и после приема препарата мочевины менее 3 ‰ результат теста считался отрицательным, при разнице от 3 до 4,5 ‰ – сомнительным, при разнице более 4,5 ‰ – положительным.

У 839 пациентов обнаружение инфекции *H. pylori* и атрофического гастрита проводили посредством гистологического исследования биоптатов СОЖ с окраской азуром II и последующим определением интегрального показателя степени воспаления и атрофии по системе OLGA (англ. Operative Link for Gastritis Assessment). Отсутствие признаков обсеменения СОЖ *H. pylori* при световой микроскопии считали отрицательным результатом анализа на инфекцию, признаки обсеменения СОЖ *H. pylori* при световой микроскопии – положительным.

Критерии включения: мужчины и женщины любого возраста, синдром диспепсии (боль или жжение в эпигастрии, раннее насыщение, чувство переполнения в эпигастриальной области после еды) и (или) первичное прохождение медицинских обследований, направленных на выявление инфекции *H. pylori*, в рамках профилактического медицинского осмотра.

Критерии не включения: повторное тестирование на инфекцию *H. pylori*, прием ингибиторов протонной помпы менее чем за две недели до исследования, антибиотиков, препаратов висмута менее чем за четыре недели до исследования, сомнительные результаты тестов на инфекцию *H. pylori*.

Статистическую обработку результатов проводили в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Использовали количественные (дискретные) и качественные (категориальные) данные, представленные в виде абсолютных чисел (n) и относительных частот (%) с использованием анализа вариационного ряда, медианы (Me) и интерпроцентильного интервала (25%-75%) соответственно. Распределение данных – непараметрическое. Значимость различий качественных параметров оценивали с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2 -test) для следующих факторов: возраст (до 20 лет, 21–40 лет, 41–60 лет, старше 61 года – для распространенности инфекции *H. pylori* и атрофического гастрита; до 59 лет, старше 60 лет – для определения относительного риска атрофического гастрита), пол, наличие инфекции *H. pylori* и атрофического гастрита. Результат принимался как статистически значимый при $p < 0,05$. Определяли влияние исследуемых признаков по отношению шансов (ОШ) в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего обследован 11 721 пациент в возрасте от 12 лет до 91 года, медиана – 40 (29–55) лет, из них критериям включения не соответствовали 695 человек. Конечному анализу были доступны данные 11 026 пациентов. Преобладали лица женского пола, – 6774 (61,4 %) обследованных, медиана возраста женщин составила 46 (33–58) лет, медиана возраста мужчин – 38 (28–51) лет.

Результаты тестирования на инфекцию *H. pylori* методом дыхательного теста с мочевиной, меченой 13-С, были положительными у 4 783 из 10 187 обследованных (46,9 %). Анализ не продемонстрировал различий во встречаемости инфекции *H. pylori* в зависимости от пола: 47,2 % у женщин и 46,6 % у мужчин, $p = 0,532$.

Среди пациентов в возрасте 12–20 лет положительный хеликобактерный статус встречался у 297 из 1400 человек (21,2 %); среди пациентов 21–40 лет – у 1 804 из 3 900 (46,3 %); 61–91 года – у 821 из 1542 человек (53,2 %). У лиц 41–60 лет распространенность инфекции *H. pylori* была максимальной – 1 861 из 3 345 человек (55,6 %). Различия между всеми возрастными группами, кроме групп 41–60 лет и 61–91 года, достоверны ($p < 0,001$). Различия между возрастными группами 41–60 лет и 61–91 года – не достоверны ($p = 0,104$).

С увеличением возраста частота встречаемости положительных результатов тестирования на инфекцию *H. pylori* нарастала (рис. 2).

Атрофия СОЖ, оцениваемая на основании стадии гастрита по системе OLGA, выявлена у 209 из 839 обследованных пациентов (24,9 %). Распределение атрофического гастрита по стадиям было следующее: I стадия по OLGA выявлена у 128 из 839 человек (15,3 %), II стадия – у 54 из 839 (6,4 %), III и IV стадии – у 20 из 839 (2,4%) и

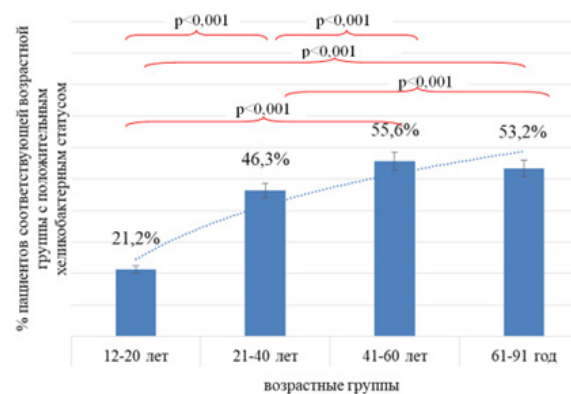


Рис. 2. Распространенность инфекции *H. pylori* по результатам дыхательного теста с мочевиной, меченой 13-С, в различных возрастных группах, $n = 10187$ (%). Скобками обозначены группы, между которыми существуют статистически достоверные различия ($p < 0,05$)

7 из 839 (0,8%) обследованных соответственно. Распространенность атрофии СОЖ была минимальной среди пациентов в возрастной группе до 20 лет, – 8,0 % (2 из 25 пациентов), в возрастной группе 21–40 лет – 9,3 % (26 из 279 пациентов). В возрастной группе 41–60 лет распространенность атрофии составила 29,6 % (123 из 416 пациентов), а в группе пациентов старше 61 года была максимальной, – 48,7 % (58 из 119 пациентов) (рис. 3).

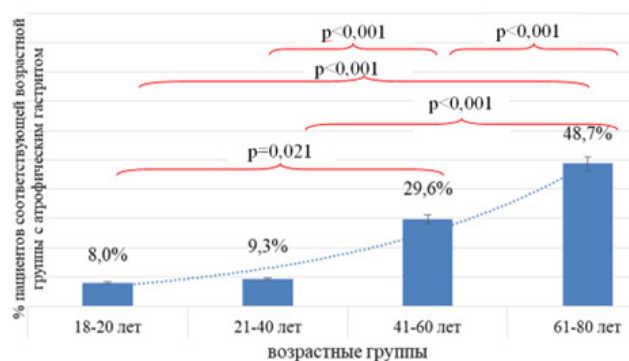


Рис. 3. Распространенность атрофического гастрита в зависимости от возраста пациентов, $n = 839$ (%). Скобками обозначены группы, между которыми существуют статистически достоверные различия ($p < 0,05$)

Хронический атрофический гастрит был ассоциирован с текущей инфекцией *H. pylori* у 137 (65,5%) из 209 больных с признаками атрофии в биоптатах СОЖ (ОШ 2,25; 95% ДИ:1,62–3,11, $p < 0,001$) и не зависел от пола пациента. Показатель ОШ для развития атрофии СОЖ резко нарастал у лиц в возрасте старше 60 лет по сравнению с лицами младше 20 лет (ОШ 12,1; 95 % ДИ:2,7–53,9, $p < 0,001$), а также у лиц старше 60 лет по сравнению с лицами 21–40 лет (ОШ 10,3; 95 % ДИ:5,9–17,7, $p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Факторы риска атрофического гастрита

Показатель	Атрофический гастрит, <i>n</i> = 209		<i>p</i> (χ²)	ОШ (95% ДИ)
	абс.	%		
<i>H. pylori</i> +, <i>n</i> = 426	137	32,2	<0,001	2,25 (1,62–3,11)
<i>H. pylori</i> –, <i>n</i> = 413	72	17,4		
Мужчины, <i>n</i> = 390	97	24,9	= 0,981	1,004 (0,73–1,37)
Женщины, <i>n</i> = 449	112	24,9		
Возрастные группы				
От 18 до 20 лет (1)	2	8	<i>p</i> _{1,2} = 0,703	1,2 (0,2–5,3)
От 21 до 40 лет (2)	26	9,3	<i>p</i> _{1,3} = 0,021	4,8 (1,1–20,8)
От 41 до 60 лет (3)	123	29,6	<i>p</i> _{1,4} < 0,001	12,1 (2,7–53,9)
От 61 до 80 лет (4)	58	48,7	<i>p</i> _{2,4} < 0,001	10,3 (5,9–17,7)
			<i>p</i> _{2,3} < 0,001	4,1 (2,6–6,4)
			<i>p</i> _{3,4} = 0,001	2,5 (1,6–3,8)

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые оценена распространенность инфекции *H. pylori* в Уральском федеральном округе, она составила 46,9 %, что ниже представленных в современных литературных источниках уровней для России: 78,5–90 % [12–18].

Заражение *H. pylori* происходит в странах с высоким уровнем экономического развития преимущественно в детском возрасте, в то время как в развивающихся странах пик заражения может продолжаться и до подросткового возраста. Заражение во взрослой популяции происходит значительно реже и зависит от соблюдения санитарно-гигиенических норм, уровня жизни, образования и годового дохода на душу населения [21, 22]. Особое значение имеет внутрисемейная передача бактерии: вероятность инфицирования детей возрастает с числом родителей, старших братьев и сестер с положительным хеликобактерным статусом [23].

Среди пациентов, включенных в исследование, минимальная распространенность инфекции *H. pylori*, выявляемая с помощью дыхательного теста с мочевиной, меченной 13-С, была в возрастной группе младше 20 лет (21,2 %), а максимальная – в группе лиц в возрасте 41–60 лет (55,6 %). Полученные данные могут подтверждать принцип зависимости распространенности инфекции *H. pylori* от изменения социально-экономических условий жизни поколения или когорты. При улучшении этих условий (отдельное жилье, повышение образования, улучшение медицинской помощи и т.д.) снижается риск передачи инфекции в когорте [12, 13].

Согласно международным данным, пол значимо не влияет на частоту выявления инфекции *H. pylori* [24]. Данный тезис подтверждает результат нашего исследования: достоверных различий как в распро-

страненности хеликобактерной инфекции, так и в распространенности хронического атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, между пациентами мужского и женского пола не выявлено.

В соответствии с современными национальными рекомендациями, «золотым стандартом» диагностики инфекции *H. pylori* является дыхательный тест с мочевиной, меченной 13-С, к преимуществам которого относятся высокая диагностическая эффективность и отсутствие необходимости проведения эндоскопического исследования [25, 26].

13С-УДТ основан на простом принципе, согласно которому раствор мочевины, меченной изотопами, быстро гидролизует обильно экспрессируемой бактерией уреазой. В настоящее время 13С-УДТ имеет ряд ограничений: не может быть применен у больных после резекции желудка, пациентов с гипацидностью, на фоне приема ингибиторов протонной помпы, антибиотиков и препаратов висмута, а также при нарушении процедуры сбора проб воздуха и при неглубоком выдохе [27]. Ограничением исследования является возможность учесть лишь некоторые из перечисленных выше факторов, в частности, лекарственный анамнез.

Роль инфекции *H. pylori* в развитии атрофического гастрита однозначно отражена колумбийским патологоанатомом Пелайо Корреа в 1992 г. в концепции «каскада», согласно которой *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит прогрессирует с частотой 1–3 % ежегодно до возникновения атрофических изменений, кишечной метаплазии и дисплазии эпителия СОЖ, предракового состояния, переходящего у 1–2 % ежегодно в аденокарциному кишечного типа [19, 28].

Общепринятым стандартом морфологической диагностики хронического хеликобактерного и

атрофического гастрита в настоящее время является система оценки степени и стадии гастрита OLGA, предложенная в 2005 г. итальянским патологоанатомом М. Rugge и американским патологоанатомом R.M. Genta [29]. Данная система предполагает проведение эзофагогастродуоденоскопии и забор трех биоптатов слизистой оболочки из антрального отдела и двух биоптатов – из тела желудка с последующей их гистологической оценкой и упорядочиванием согласно гистологическим фенотипам гастрита по шкале прогрессивно увеличивающегося риска рака желудка от самого низкого (стадия 0) до самого высокого (стадия IV) [30, 31].

Результаты исследований распространенности атрофического гастрита разнородны: в отечественных работах указана частота встречаемости хронического атрофического гастрита у 1–26,7 % обследованных пациентов, в частности, среди жителей Москвы – 26 % случаев, Сибири – 9,1 %, Якутска – 12,3–15,3% и среди сельских и коренных жителей Якутии – 26,7 % [32, 33]. В настоящем исследовании распространенность хронического атрофического гастрита, оцениваемая на основании референсного

метода диагностики, составила 24,9 %, а риск развития атрофического гастрита значительно повышал положительный хеликобактерный статус и возраст старше 60 лет, что побуждает к активному скринингу у данной категории лиц признаков атрофии СОЖ. Проведение мероприятий, направленных на выявление и лечение инфекции *H. pylori*, возможно в любом возрасте, в особенности целесообразно у лиц в возрасте младше 40 лет, до развития атрофических изменений в СОЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность инфекции *H. pylori* и хронического атрофического гастрита в Уральском федеральном округе среди первично обследуемых пациентов составила 46,9 % и 24,9 % соответственно. Статус инфекции *H. pylori* зависел от возраста и изменялся от поколения к поколению, причем положительные результаты встречались чаще в группе лиц 41–60 лет и не зависели от пола пациента. К факторам, достоверно повышающим шанс развития хронического атрофического гастрита, относились инфекция *H. pylori* и возраст старше 60 лет.

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. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;8390(1):1311–1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91816-6).
2. Marshall BJ, Armstrong J, McGechie D, Clancy R. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust*. 1985;142(8):436–439. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1985.tb113443.x>.
3. Gerrits M, Godoy A, Kuipers E et al. Multiple mutations in or adjacent to the conserved penicillin-binding protein motifs of the penicillin-binding protein 1A confer amoxicillin resistance to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2006;11(3):181–187. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2006.00398.x>.
4. Ansari S, Yamaoka Y. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter*. 2017;22(4):e12386. <https://doi.org/10.1111/hel.12386>.
5. Sycuro L, Pincus Z, Gutierrez K et al. Peptidoglycan crosslinking relaxation promotes *Helicobacter pylori*'s helical shape and stomach colonization. *Cell*. 2010;141(5):822–833. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.046>.
6. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkaset T et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71(9):1724–1762. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>.
7. Lin WC, Tsai HF, Kuo SH et al. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res*. 2010;70(14):5740–5748. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4690>.
8. Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(3):515–520. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01214.x>.
9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735–6740.
10. De Flora S, La Maestra S. Epidemiology of cancers of infectious origin and prevention strategies. *J Prev Med Hyg*. 2015;56(1):E15–20.

11. Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В. с соавт. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время терапии 5-фторурацилом. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(6):119–127. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127>.
Yakimenko YaA, Kutukov VV, Antonyan VV et al. Erosive-ulcerative lesions of the mucous membrane of the stomach and duodenum during therapy with 5-fluorouracil. *Ural Medical Journal*. 2022;21(6):119–127. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127>.
12. Hooi J, Lai W, Ng W et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.
13. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>.
14. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):205–214. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.10.005>.
15. Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П. и соавт. Изучение территориального распределения инфицированности *Helicobacter pylori* трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. *Гигиена и санитария*. 2013;(5):79–82.
Rakhmanin YuA, Zyкова IE, Fedichkina TP et al. The study of spatial distribution of *Helicobacter pylori* infection rate in able-bodied population of Moscow in the course of medical examination of the manufacturing contingents. *Hygiene and Sanitation*. 2013;(5):79–82. (In Russ.).
16. Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и соавт. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2016;5(16):33–39.
Zakharova NV, Simanenkov VI, Bakulin IG et al. Prevalence of *Helicobacter* infection in patients with gastroenterological profile in St. Petersburg. *Pharmateca*. 2016;5(16):33–39. (In Russ.).
17. Reshetnikov OV, Haiva VM, Granberg C et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Siberia. *Helicobacter*. 2001;6(4):331–336. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2001.00045.x>.
18. Цуканов В. В. *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у монголоидов высоких широт: северная загадка? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001;2(11):109.
Tsukanov VV. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease in high latitude mongoloids: a northern mystery? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2001;2(11):109. (In Russ.).
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. с соавт. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21>.
Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Literature review and resolution of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association May 19, 2017). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21>.
20. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Воронова Е.И. с соавт. Роль *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых в реальной клинической практике. *Лечащий Врач*. 2020;(2):19–22. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.45.81.004>.
Khlynov IB, Akimenko RI, Voronova EI et al. The role of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in the eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection in adults in real clinical practice. *Treating Physician*. 2020;(2):19–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.26295/OS.2020.45.81.004>.
21. Salih BA. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2009;15(3):201–207. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.54743>.
22. Logan RPH, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015;(20):9–20. <https://doi.org/10.1111/hel.12250>.
23. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):205–214. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.10.005>.
24. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL et al. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics*. 1991;88(3):578–582.
25. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. с соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association on the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology and Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
26. Best LM, Takwoingi Y, Siddique S et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;15(3):CD012080. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012080.pub2>.

27. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(10):1001–1017. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02203.x>.
28. Топчий Т.Б., Мишушкин О.Н. Эпидемиология хронического гастрита и некоторые лечебные подходы. *Медицинский алфавит.* 2016;4(34):5–11.
Topchy T B, Minushkin O N. Epidemiology of chronic gastritis and some treatment approaches. *Medical Alphabet.* 2016;4(34):5–11. (In Russ.).
29. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Human pathology.* 2005;36(3):228–233. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.12.008>.
30. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
31. Галиев Ш.З., Амиров Н.Б., Ахметов Т.Р. с соавт. Характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка при дуоденогастральном рефлюксе: взаимосвязь с кислотностью и *Helicobacter pylori*. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(2):91–96.
Galiev ShZ, Amirov NB, Akhmetov TR et al. The nature of morphological changes in the gastric mucosa in duodenogastric reflux: relationship with acidity and *Helicobacter pylori*. *Ural Medical Journal.* 2018;(2):91–96. (In Russ.).
32. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;3(115):4–10.
Kurilovich SA, Reshetnikov OV. Epidemiological studies in gastroenterology: long-term Siberian experience in the study of *Helicobacter pylori* and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;3(115):4–10. (In Russ.).
33. Neumann WL, Coss E, Rugge M et al. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(9):529–541. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>.

Сведения об авторах

Регина Игоревна Хлынова

ассистент кафедры факультетской
терапии и гериатрии,
khlynova-ri@yandex.ru,
orcid.org/ 0000-0003-1501-5590

Оксана Михайловна Хромцова

доктор медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой факультетской терапии и гериатрии,
oksanamed7@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-1195-4008

Игорь Борисович Хлынов

доктор медицинских наук, доцент кафедры
факультетской терапии и гериатрии,
hlinov.doc@yandex.ru,
orcid.org/ 0000-0003-0763-0542

Роман Борисович Бердников

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
патологической анатомии и судебной медицины,
rberdnikov@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-0537-025X

Василий Михайлович Петров

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
микробиологии, вирусологии и иммунологии,
petruha_w@mail.ru,
orcid.org/0009-0001-9761-0950

Information about the authors

Regina I. Khlynova

Assistant of the Department of
Internal Medicine and Geriatrics,
khlynova-ri@yandex.ru,
orcid.org/ 0000-0003-1501-5590

Oksana M. Khromtsova

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head
of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics,
oksanamed7@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-1195-4008

Igor B. Khlynov

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of
the Department of Internal Medicine and Geriatrics,
hlinov.doc@yandex.ru,
orcid.org/ 0000-0003-0763-0542

Roman B. Berdnikov

PhD (Medicine), Associate Professor of the Department
of Pathological Anatomy and Forensic Medicine,
rberdnikov@yandex.ru,
orcid.org/0000-0002-0537-025X

Vasily M. Petrov

PhD (Medicine), Associate Professor of the Department
of Microbiology, Virology and Immunology,
petruha_w@mail.ru,
orcid.org/0009-0001-9761-0950

Глеб Александрович Мороз

ассистент кафедры патологической
анатомии и судебной медицины,
glebmorozmd@gmail.com,
orcid.org/0000-0003-1766-8608

Лейла Закировна Абдурагимова

ассистент кафедры факультетской
терапии и гериатрии,
abduragimova92@yandex.ru,
orcid.org/0009-0003-8025-515X

Статья поступила в редакцию 14.04.2023;
одобрена после рецензирования 09.06.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Gleb A. Moroz

Assistant of the Department of Pathological
Anatomy and Forensic Medicine,
glebmorozmd@gmail.com,
orcid.org/0000-0003-1766-8608

Leyla Z. Abduragimova

Assistant of the Department of
Internal Medicine and Geriatrics,
abduragimova92@yandex.ru,
orcid.org/0009-0003-8025-515X

The article was submitted 14.04.2023;
approved after reviewing 09.06.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):23–32
Ural Medical Journal. 2023;22(5):23–32

Научная статья
УДК 616.71-007.234-02
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-23-32>

Клинические особенности остеопороза среди коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей

С. В. Верхотурова^{1✉}, В. В. Горбунов², С. Ю. Царенок³, Т. А. Аксенова⁴, Н. А. Ильямакова⁵

^{1, 2, 3, 4} Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

^{1, 5} Клиническая больница «РЖД-Медицина», Чита, Россия

✉ svetlanalahm@rambler.ru

Аннотация

Введение. Остеопороз (ОП) представляет большую социальную и медицинскую проблему для общества. **Цель исследования** – установить факторы риска ОП и частоту встречаемости низкоэнергетических переломов у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей в Забайкалье. **Материалы и методы.** Обследовано 98 женщин с ОП (50 русской и 48 бурятской национальностей) и 100 женщин, не имеющих объективных признаков ОП, аналогичных по возрасту и национальности основной группе. Для выявления факторов риска остеопороза и остеопоротических переломов всем женщинам было проведено анкетирование, определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, а также определение абсолютного 10-летнего риска основных остеопоротических переломов с помощью on-line калькулятора FRAX®. **Результаты.** Средний возраст женщин с ОП русской национальности составил 65,5 [57,0;71,0] лет, бурятской национальности – 65,3 [56,0;69,0] лет. Среди факторов риска у представительниц русской национальности чаще встречались: возраст старше 65 лет, склонность к падениям и снижение клиренса креатинина. Установлена обратная связь МПКТ проксимального отдела бедра с риском падений ($R = -0,31$, $p = 0,04$) и корреляционная связь прямой направленности между семейным анамнезом ОП и МПКТ в позвоночнике ($R = 0,65$, $p = 0,02$). **Обсуждение.** Возраст старше 65 лет является значимым фактором риска развития остеопороза и входит в модель FRAX (англ. Fracture Risk Assessment Tool — инструмент оценки риска переломов). Снижение клиренса креатинина и склонность к падениям, согласно данным отдельных исследований, ассоциированы с развитием ОП и возникновением переломов. Полученные нами результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований. **Заключение.** У женщин русской национальности, проживающих в Забайкальском крае, чаще, чем у бурят, выявляли такие факторы риска развития ОП, как падения и снижение клиренса креатинина. Установлены связи между МПКТ в проксимальном отделе бедра и падениями, МПКТ в позвоночнике с семейным анамнезом ОП и курением среди русских женщин.

Ключевые слова: остеопороз, факторы риска, минеральная плотность костной ткани, низкоэнергетические переломы

Для цитирования: Верхотурова С.В., Горбунов В.В., Царенок С.Ю. с соавт. Клинические особенности остеопороза среди коренных жителей Забайкальского края русской и бурятской национальностей. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):23–32. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-23-32>

© Верхотурова С. В., Горбунов В. В., Царенок С. Ю., Аксенова Т. А., Ильямакова Н. А., 2023

© Verkhoturva S. V., Gorbunov V. V., Tsarenok S. Y., Aksenova T. A., Ilyamkova N. A., 2023

Clinical features of osteoporosis among indigenous women of Russian and Buryat ethnicity in Trans-Baikal region

S. V. Verkhoturova^{1✉}, V. V. Gorbunov², S. Y. Tsarenok³, T. A. Aksenova⁴, N. A. Iljamakova⁵

^{1, 2, 3, 4} Chita State Medical Academy, Chita, Russia

^{1, 5} Clinical Hospital "RZD-Medicine", Chita, Russia

✉ svetlanalahm@rambler.ru

Abstract

Introduction Osteoporosis (OP) is a major social and medical problem for society. **The aim of research** was to identify risk factors for OP and the incidence of low-energy fractures in women with OP of Russian and Buryat ethnicity in Trans-Baikal region. **Materials and methods** We examined 98 women with OP (50 of Russian and 48 of Buryat nationality) and 100 women without objective signs of OP, comparable by age and nationality with the main group. All women underwent a questionnaire to identify risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures, determination of bone mineral density (BMD) using dual-energy X-ray absorptiometry, and determination of the absolute 10-year risk of major osteoporotic fractures using the online FRAX® calculator. **Results** The mean age of women with OP of Russian ethnicity was 65.5 [57.0;71.0] years, of Buryat nationality – 65.3 [56.0;69.0] years. Among risk factors in female members of Russian nationality, age older than 65 years, tendency to fall and decreased creatinine clearance were found more frequently. There was an inverse association between proximal femoral BMD and risk of falls ($R = -0.31$, $p = 0.04$) and a direct correlation between family history of OP and spinal BMD ($R = 0.65$, $p = 0.02$). **Discussion** Age over 65 is a significant risk factor for osteoporosis and is included in the FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) model. Reduces creatinine clearance and a tendency to fall have been associated with the development of OP and fractures in some studies. Our findings are consistent with previous studies. **Conclusion** Russian women were more likely than Buryat women to have risk factors for OP, such as falls and decreased creatinine clearance. Associations were found between proximal femoral BMD and falls, spinal BMD with a family history of OP and smoking among Russian women.

Keywords: osteoporosis, risk factors, bone mineral density, low-energy fractures

For citation: Verkhoturova SV, Gorbunov VV, Tsarenok SY et al. Clinical features of osteoporosis among indigenous women of Russian and Buryat ethnicity in Trans-Baikal region. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):23–32. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-23-32>

ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) – это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ОП вышел по значимости на шестое место среди неинфекционных заболеваний после хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета, цирроза печени, рака легких и кишечника и представляет большую социальную и медицинскую проблему для общества [2]. Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в 2013 г., в странах Евросоюза прогнозируется повышение количества больных ОП с 28 млн в 2010 г. до 34 млн в 2025 г. Ожидается, что число переломов у женщин увеличится с 2,3 млн до 2,9 млн (25 %), у мужчин – с 1,2 млн до 1,6 млн (34 %). По прогнозам стоимость лечения остеопороза увеличится на 25 %: с 37,4 млрд евро в 2010 г. до 46,8 млрд евро в 2025 г. [3].

В Российской Федерации лечение ОП также занимает длительное время, и его стоимость составляет значительную сумму, существенно возраста

после произошедших переломов, особенно при проведении оперативных вмешательств. По данным исследований, суммарная усредненная стоимость лечения больного с осложненным ОП в течение одного года может составить 61 150 руб. Наиболее дорогим является лечение пациентов с переломом проксимального отдела бедра, вторым по стоимости – пациентов с переломом позвоночника [4].

Известно, что профилактика и ранняя диагностика заболеваний являются актуальными вопросами современной медицины. В связи с необходимостью своевременного выявления групп риска остеопоротических переломов была разработана компьютерная программа FRAX (англ. Fracture Risk Assessment Tool — инструмент оценки риска переломов), с помощью которой рассчитывают 10-летнюю вероятность перелома проксимального отдела бедра и других типичных переломов, связанных с ОП, у лиц в возрасте 40–90 лет [5]. Используя эту программу, клиницист может принять решение о начале лечения ОП. Модель FRAX рассчитывается отдельно для каждой страны, в том числе и для России. Согласно алгоритму оценки абсолютного риска переломов денситометрическое исследование

проводят только в тех случаях, когда данный метод доступен для пациента. При невозможности проведения исследования используют оценку риска переломов только по FRAX. Диагноз ОП может быть поставлен на основании комплексного обследования больного с использованием различных методов лучевой диагностики, клинических данных, а также с применением модели FRAX [1]. Важным аспектом в диагностике ОП является оценка факторов риска. По данным проведенных ранее исследований, прогностически значимыми факторами риска переломов позвоночника у женщин старше 50 лет являются: вес менее 60 кг, рост выше 160 см, индекс массы тела менее 25 кг/м², хирургическая менопауза до 50 лет, низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) [6].

Буряты являются коренным населением не только Забайкальского края, но и Бурятии, а также Усть-Ордынского Бурятского автономного округа Иркутской области. Согласно проведенным исследованиям у русских и бурят отмечена различная подверженность к многофакторным заболеваниям, таким как сердечно-сосудистая патология, гестоз, хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет I типа [7]. Т.П. Бардымова с соавт. на протяжении многих лет изучают этнические аспекты различных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД), инфаркт миокарда, остеопороз, среди представительниц русской и бурятской национальности. В исследовании, проведенном в 2021 г., было установлено, что у женщин бурятской национальности, больных СД 2 типа, выявлены более высокие показатели маркеров костного ремоделирования и стабильности МПКТ по сравнению русскими женщинами [8].

Проблема ОП среди русских и бурят в настоящее время является актуальной темой научных исследований. Ученые из Республики Бурятия исследовали остеопоротические переломы среди коренных жителей и лиц славянской национальности. Согласно полученным данным, низкоэнергетические переломы случались достоверно чаще среди коренных жителей, чем среди лиц славянской национальности. Было выявлено, что буряты страдали осложнениями остеопороза в два раза чаще, чем русские: 648,8 случаев на 100 тыс. лиц монголоидной расы и 323,6 случая на 100 тыс. лиц славянского происхождения. Среди изученных локализаций у женщин наиболее часто встречались низкоэнергетические переломы дистального отдела предплечья и переломы дистального отдела голени [9]. На территории Забайкальского края подобные исследования не проводили.

Цель исследования – установить факторы риска ОП и частоту встречаемости низкоэнергетических переломов у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей в Забайкалье.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базах Клинической больницы «РЖД-Медицина» (Чита) и Агинской окружной больницы.

В основную клиническую группу были включены 98 пациенток (50 русской и 48 бурятской национальностей) в возрасте старше 50 лет с документально подтвержденной менопаузой, имеющие следующие диагностические критерии остеопороза: низкоэнергетические переломы типичной локализации, высокий риск переломов по FRAX, снижение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и (или) проксимального отдела бедра на -2,5 SD и более. Принадлежность к национальности определяли по паспорту.

Контрольную группу составили 100 женщин возрастом старше 50 лет с наличием менопаузы, русской или бурятской национальностями, с отсутствием любого диагностического критерия остеопороза.

Рандомизацию пациентов в группы проводили с учетом наличия критериев диагноза остеопороза (основная группа) или их отсутствия (контрольная группа).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол от 13.11.2013 № 57).

Критерии включения в исследование: женский пол, возраст старше 50 лет, менопауза (естественная или хирургическая), подписанное добровольное информированное согласие, подтвержденный диагноз первичный остеопороз при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе и (или) снижении минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и (или) проксимального отдела бедра -2,5 SD и ниже.

Критерии исключения: возраст моложе 50 лет, отказ от участия в исследовании, сохраненная менструальная функция, вторичный остеопороз (глюкокортикоидный, на фоне ревматоидного артрита, синдрома мальабсорбции, хронических заболеваний печени, воспалительных заболеваний кишечника, хронической обструктивной болезни легких, заболевания почек, заболеваний системы крови, заболеваний эндокринной системы; иммобилизационный), злокачественные новообразования. Для всех женщин выявляли факторы риска ОП методом анкетирования с использованием авторской анкеты, выполняли измерение антропометрических показателей, уровня креатинина сыворотки крови и расчет СКФ по формуле MDRD (*англ.* Modification of Diet in Renal Disease). Анкета для расспроса составлена на основании Российских клинических рекомендаций по остеопорозу 2021 г. [1]. В анкету также были включены факторы риска гиповитаминоза D и факторы риска падений. Повышенный риск падений определяли на основании теста «Встань и иди»: пациенту необходимо встать со стула, пройти 3 метра и вернуться обратно. Время выполнения теста дольше 10 секунд свидетельствовало о повышенном риске падений. Факторы риска гиповитаминоза витамина D устанавливали на основании Российских клинических рекомендаций по дефициту витамина D у взрослых 2021 г. [10]. Дефицит витамина D определяли

при концентрации 25(OH)D менее 20 нг/мл. В анкету включены такие факторы риска, как возраст старше 65 лет, ожирение, проживание в северных широтах с длинными зимами и темный цвет кожи.

Диагноз ОП устанавливали согласно Российским клиническим рекомендациям по остеопорозу 2021 г., включая данные денситометрии и наличие остеопоротических переломов в анамнезе. Расчет абсолютного 10-летнего риска основных остеопоротических переломов М0 (англ. Major Osteoporotic) производили с помощью on-line калькулятора FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs). Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника на уровне L1–L5 определяли посредством Т-критерия с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на стационарном аппарате Challenger (Франция). Для обработки данных использовали программу Statistica 10.0. Учитыва-

вая асимметричное распределение признака, применяли непараметрические критерии – Спирмена, Гамма-корреляцию, критерий χ^2 , описательную статистику. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с дизайном исследования нами были изучены факторы риска ОП, минеральная плотность костной ткани и структура остеопоротических переломов у больных ОП и здоровых женщин с учетом национальных особенностей (табл. 1–3).

Все клинические группы были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям.

Анализ факторов риска с учетом национальных особенностей у женщин с ОП выявил, что у представительниц русской национальности чаще встречался возраст старше 65 лет, склонность к падениям и снижение клиренса креатинина (табл. 4).

Таблица 1

Антропометрические показатели у женщин больных ОП русской и бурятской национальностей (Me, [25;75])

Показатели	Русские женщины с ОП, n = 50	Бурятские женщины с ОП, n = 48	p
Средний возраст, г.	65,5 [57,0;71,0]	65,3 [56,1;69,0]	0,13
Рост, кг	157,5 [153,0;164,0]	157,0 [152;162]	0,71
Вес, см	71,0 [62,0;80,0]	70,0 [64;78]	0,57
ИМТ, кг/м ²	28,9 [24,5;31,2]	29,0 [25,6;31,6]	0,73

Таблица 2

Антропометрические показатели у здоровых женщин русской и бурятской национальностей (Me, [25;75])

Показатели	Русские женщины без ОП, n = 27	Бурятские женщины без ОП, n = 73	p
Средний возраст, г.	60,0 [53,0;67,0]	57,0 [54,0;63,0]	0,19
Рост, кг	160,0 [157,0;164,0]	158,0 [155,0;164,0]	0,24
Вес, см	72,0 [66,0;78,0]	72,0 [63,0;87,0]	0,96
ИМТ, кг/м ²	27,2 [25,8;31,2]	28,6 [26,0;32,7]	0,28

Таблица 3

Антропометрические показатели у женщин с ОП и контрольной группы (Me, [25;75])

Показатели	Женщины с ОП, n = 98	Контрольная группа, n = 100	p
Средний возраст, г.	63,5 [57,0;72,0]	63,1 [60,0;65,1]	0,07
Рост, кг	157,0 [153,0;163,0]	158,0 [156,0;164,0]	0,05
Вес, см	70,0 [63,0;79,0]	72,0 [64,5;80,1]	0,51
ИМТ, кг/м ²	29,0 [25,0;31,5]	28,1 [26,5;32,0]	0,81

Таблица 4

Структура факторов риска у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей

Факторы риска	Русские женщины с ОП, n = 50		Бурятские женщины с ОП, n = 48		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст старше 65 лет	21	31,60	10	10,20	0,001*
Склонность к падениям	23	23,40	8	8,10	0,018*
Наследственность (перелом проксимального отдела бедра)	3	3,06	5	5,10	0,4
Низкая физическая активность	19	19,30	11	11,20	0,1
Длительная иммобилизация	0	–	1	1,00	0,3
Ранняя менопауза	8	8,10	6	14,20	0,6

Факторы риска	Русские женщины с ОП, $n = 50$		Бурятские женщины с ОП, $n = 48$		p
	абс.	%	абс.	%	
Курение	8	8,10	3	3,06	0,1
Частота встречаемости дефицита 25(OH)D	32	32,60	38	38,70	0,09
Концентрация 25(OH)D, нг/мл	36,0 [21,2;43,2]		34,8 [24,0;44,0]		0,24
Злоупотребление алкоголем	1	0,30	0		0,3
Индекс массы тела менее 20 кг/м ²	3	3,03	1	1,02	0,3
Снижение клиренса креатинина и (или) СКФ ниже 65 мл/мин	6	6,10	0	–	0,01*

При сравнении частоты переломов определенных локализаций между двумя группами исследуемых было выявлено, что среди женщин русской национальности переломы проксимального отдела

бедря встречались чаще, чем среди женщин бурятской национальности. По остальным локализациям достоверных различий выявлено не было (рис. 1).

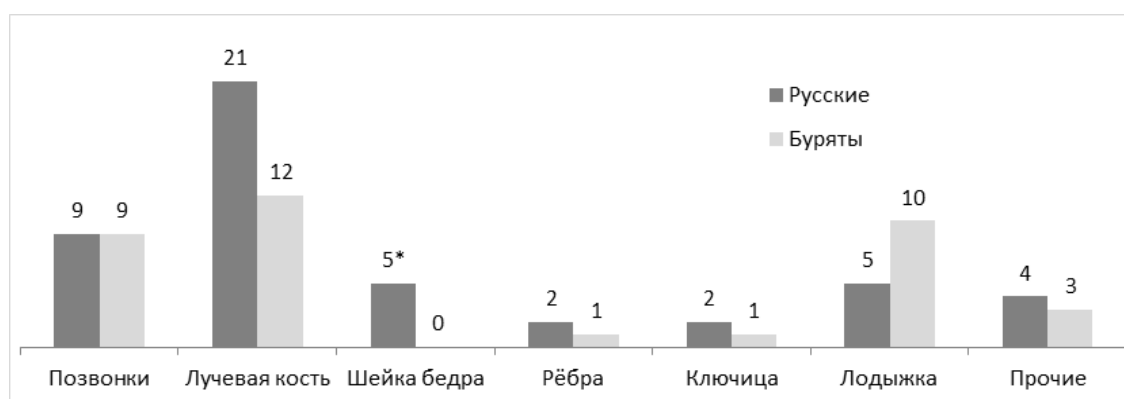


Рис. 1. Структура переломов у женщин с остеопорозом русской и бурятской национальностей (абс.)

Значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника у представительниц бурятской национальности с ОП показали более низкие значения по срав-

нению с русскими женщинами, однако не достигли статистической значимости (табл. 5).

Таблица 5

Показатели МПКТ у женщин с ОП русской и бурятской национальностей (Ме, [25;75])

Область измерения	МПКТ, г/см ²		p
	Русские женщины с ОП, $n = 50$ (I группа)	Бурятские женщины с ОП, $n = 48$ (II группа)	
Т-критерий в шейке бедра	-1,8 [-2,7; -0,9]	-1,8 [-2,4; -1,3]	0,81
Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	-1,3 [-2,25; -0,6]	-1,65 [-2,4; -1,05]	0,16

Корреляционный анализ у женщин с ОП русской национальности выявил: обратную связь между МПКТ в проксимальном отделе бедра и склонностью к падениям ($R = -0,31$, $p = 0,04$); прямую корреляционную связь между МПКТ в позвоночнике и семейным анамнезом перелома проксимального отдела бедра ($R = 0,65$, $p = 0,02$); обратную связь между МПКТ в позвоночнике и курением ($R = -0,46$, $p = 0,02$). В группе бурят с ОП корреляционной связи ни с одним из факторов риска не установлено.

Проведенный анализ абсолютного 10-летнего риска переломов и риск развития перелома проксимального отдела бедра среди женщин с ОП обеих национальностей показал, что 10-летний риск развития перелома проксимального отдела бедра (HF) был достоверно выше среди женщин русской национальности (3,4 [1,5;5,3] против 1,6 [1,15;2,65], $p = 0,002$) (табл. 6).

Таблица 6

10-летний риск основных остеопоротических переломов и 10-летний абсолютный риск перелома проксимального отдела бедра у женщин больных ОП русской и бурятской национальностей (Ме, [25;75])

Показатели	Русские женщины с ОП, $n = 50$	Бурятские женщины с ОП, $n = 48$	p
МО	18 [15,0;22,0]	16,9 [14,0;18,2]	0,075
HF	3,4 [1,5;5,3]	1,6 [1,15;2,65]	0,002

Примечание: МО (англ. major osteoporotic) – основные остеопоротические переломы, HF (hip fracture) – переломы проксимального отдела бедра.

Проведенный корреляционный анализ среди женщин с ОП выявил обратную корреляционную связь МО и дефицитом витамина D ($r = 0,24$, $p = 0,014$) и прямую корреляционную связь между МО и ранней менопаузой ($r = 0,33$, $p = 0,017$) и принадлежностью к белой расе ($r = 0,015$, $p = 0,026$). Также корреляционным анализом была установлена прямая связь между 10-летним риском перелома проксимального отдела бедра и склонностью к падениям ($r = 0,31$, $p = 0,001$) и принадлежностью к белой расе ($r = 0,25$, $p = 0,0002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска ОП и проблема низкоэнергетических переломов представляют интерес для ученых многих стран уже на протяжении длительного времени [6, 10, 12–14]. Нами были исследованы факторы риска и клинические проявления ОП у женщин русской и бурятской национальностей, проживающих на территории Забайкальского края.

Было установлено, что у русских женщин, проживающих в Забайкальском крае, достоверно чаще, чем у бурят, встречались такие факторы риска, как возраст старше 65 лет, склонность к падениям и снижение клиренса креатинина. По данным многоцентровых исследований возраст старше 65 лет является одним из основных факторов риска ОП и входит в модель FRAX, а остеопороз рассматривают как возраст-ассоциированное заболевание [13]. В ряде исследований показано, что переломы позвонков связаны с пожилым возрастом [15, 16]. Т.И. Батудева установила, что женщины с остеопоротическими переломами в анамнезе были старше женщин без переломов [17].

Известно, что склонность к падениям является одним из значимых факторов риска низкоэнергетических переломов и ОП и обусловлена снижением мышечной силы и нарушением контроля баланса у пожилых людей (синдром старческой астении). В исследовании, проведенном среди кавказских женщин, была описана роль предшествующих падений как фактора риска низкоэнергетических переломов и ОП [18]. Канадские ученые выявили статистически значимое косвенное влияние предшествующих падений на развитие остеопоротических переломов в будущем [19]. Полученные нами данные согласуются с проведенными ранее исследованиями. В данном исследовании установлена прямая корреляционная связь между склонностью к падениям и высоким риском остеопоротических переломов по FRAX.

Снижение клиренса креатинина не входит модель FRAX, однако есть исследования о взаимосвязи данного фактора риска с развитием падений, остеопоротических переломов и ОП. Вероятный механизм обусловлен снижением выработки кальцитриола в почках. В исследовании L. Dukas установлено, что клиренс креатинина менее 65 мл/мин приводит к снижению мышечной силы и нарушению баланса, что, в свою очередь, повышает риск падений и остеопоротических переломов [20]. В работе

Y. Sheng с соавт. было выявлено, что низкий клиренс креатинина у тайваньских женщин достоверно связан с низкой МПКТ (скорректированное отношение шансов (AOR) = 1,48, 95 % доверительный интервал = 1,15–1,90), эта ассоциация наблюдалась у женщин в пременопаузе [21]. Н. Chen с соавт. установили взаимосвязь раннего снижения функции почек с увеличением риска переломов [22].

Нами исследована МПКТ в поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра методом двухэнергетической денситометрии. Значение Т-критерия в поясничном отделе позвоночника у женщин бурятской национальности показало более низкие результаты по сравнению с русскими женщинами: -1,65 [-2,4; -1,05] и -1,3 [-2,25; -0,6] соответственно, однако показатели не достигли статистической значимости ($p = 0,16$). Т-критерий в проксимальном отделе бедра у женщин русской и бурятской национальностей с остеопорозом не различался и составил 1,8 SD ($p = 0,01$).

Оценка минеральной плотности костной ткани входит в модель FRAX и является одним из ключевых факторов в диагностике остеопороза. У женщин русской и бурятской национальностей с переломами в анамнезе, проживающих в республике Бурятия, показатели минеральной плотности костной ткани были значительно ниже, чем в контрольной группе. У женщин русской и бурятской национальностей с остеопорозом показатели МПКТ не различались [17]. В нашем исследовании также не было выявлено статистически значимых различий в показателях МПКТ в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника между женщинами русской и бурятской национальностей, проживающими на территории Забайкальского края.

Проведенными ранее исследованиями установлено, что на показатели МПКТ влияют такие факторы риска, как курение, семейный анамнез перелома проксимального отдела бедра и склонность к падениям [12, 13, 23]. Согласно исследованию, проведенному в Восточной Европе, курение является независимым фактором риска развития ОП [24]. Ученые из ХМАО провели анкетирование и исследование МПКТ у женщин в постменопаузальном периоде. Согласно полученным данным, у женщин с умеренно и значительно сниженной МПКТ встречались такие факторы риска, как семейный анамнез низкоэнергетических переломов и курение [23]. В другом исследовании, проведенном в Самарской области, были выявлены следующие статистически значимые факторы риска перелома проксимального отдела бедра: вестибулярные нарушения и связанные с ними падения, снижение МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости менее 2,5 SD и перелом проксимального отдела бедра у родственников первой линии родства [25]. Установлено, что через каждые 10 лет после отказа от курения отмечается прирост Т-критерия на 0,064 [26].

Для установления взаимосвязей между МПКТ и факторами риска остеопороза выполнен корреля-

ционный анализ. В группе русских женщин с остеопорозом выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь умеренной силы между минеральной плотностью костной ткани в позвоночнике и курением ($r = -0,46$, $p = 0,02$), прямая корреляционная взаимосвязь умеренной силы с семейным анамнезом перелома проксимального отдела бедра ($r = 0,65$, $p = 0,02$); корреляционная взаимосвязь обратной направленности между минеральной плотностью костной ткани в проксимальном отделе бедра и склонностью к падениям ($r = -0,31$, $p = 0,04$). В группе женщин бурятской национальности с остеопорозом не получено взаимосвязей МПКТ ни с одним из факторов риска. Таким образом, наши результаты перекликаются с проведенными ранее зарубежными исследованиями.

Всем женщинам был рассчитан абсолютный 10-летний риск основных остеопоротических переломов и абсолютный 10-летний риск перелома проксимального отдела бедра с помощью on-line калькулятора FRAX. Выявлено, что риск перелома проксимального отдела бедра в группе русских женщин с остеопорозом был выше по сравнению с женщинами бурятской национальности и составил 3,4 [1,5;5,3] против 1,6 [1,15;2,65] ($p = 0,002$) соответственно.

Изучены корреляционные взаимосвязи между риском остеопоротических переломов и факторами риска остеопороза, которые не входят в модель FRAX. Установлено, что абсолютный 10-летний риск основных остеопоротических переломов был взаимосвязан с дефицитом витамина D ($r = 0,24$, $p = 0,014$) и ранней менопаузой ($r = 0,33$, $p = 0,017$); 10-летний риск перелома проксимального отдела бедра был взаимосвязан склонностью к падениям ($r = 0,31$, $p = 0,001$).

Витамин D активно участвует в обеспечении нормального функционирования костной ткани. Недостаток витамина D вызывает выход кальция из костного депо и потенцирует деятельность остеокластов за счет повышения уровня паратиреоидного гормона. В результате данных процессов происходит снижение минеральной плотности костной

ткани и развитие остеопороза. Кроме того, дефицит витамина D вызывает миопатию, которая увеличивает склонность к падениям и риск низкоэнергетических переломов [10, 12]. На фоне дефицита витамина D в костной ткани регистрируют структурные изменения и снижение МПКТ [27]. Низкая концентрация витамина D в сыворотке крови служит независимым фактором риска последующих низкоэнергетических переломов у женщин в постменопаузе [28, 29]. При исследовании жителей Арктического региона РФ выявлено, что на развитие ОП и низкоэнергетических переломов достоверно влияет ранняя менопауза [30]. Согласно исследованиям, проведенным в Республике Кыргызстан и Узбекистан, среди обследованных женщин чаще других встречались такие факторы риска, как семейный анамнез переломов, дефицит витамина D, ранняя менопауза и низкая физическая активность [12, 13]. Значимая корреляционная связь была установлена между МПКТ и дефицитом витамина D, курением, низкой физической активностью и наследственностью [12].

Таким образом, для выявления лиц с высокой вероятностью развития остеопороза и переломов большую роль играет своевременная стратификация риска с использованием алгоритма FRAX, функциональных тестов риска падений, некоторых лабораторных параметров (уровень креатинина с подсчетом СКФ, 25(OH)D₃).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин русской национальности, проживающих на территории Забайкальского края, среди факторов риска остеопороза преобладали: возраст старше 65 лет, снижение клиренса креатинина и риск падений. Среди русских женщин выявлена корреляционная взаимосвязь между МПКТ в шейке бедра и падениями, МПКТ в позвоночнике с семейным анамнезом ОП и курением.

У всех женщин, независимо от национальности, установлена обратная связь между риском остеопоротических переломов и дефицитом витамина D и прямая – между риском переломов и ранней менопаузой.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Читинской ГМА (протокол от 13 ноября 2013 г. № 57).

Информированное согласие получено.

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

The study was approved by the local ethics committee of the Chita State Medical Academy (protocol No. 57 of 13 November 2013).

Informed consent obtained.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4–47. <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/osteo12930>.
- Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Sheffield : WHO Collaborating Centre, University of Sheffield ; 2007, pp. 6.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8(1):136. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
- Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Затраты на лечение больных с осложненным остеопорозом в течение одного года после перелома. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):15–16.
Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV. Costs of treatment of patients with complicated osteoporosis within one year of fracture. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):15–16. (In Russ.).
- Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):118. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0510-0>.
- Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Оценка факторов риска в возникновении переломов позвоночника. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011; 4–1(80):124–126.
Menshikova LV, Varavko YuO. Estimation of factors of risk in the appearance of spine fractures. *Bulletin of the East Siberian Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 4–1(80):124–126. (In Russ.).
- Еремина Е.А., Кучер А.Н. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию многофакторных заболеваний у представителей двух этнических групп Республики Бурятия. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;107(8):8–12.
Eremina ER, Kucher AN. Research of the genetic factors contributing to development of multifactorial diseases in representatives of two ethnic groups of the Buryat Republic. *Siberian Medical Journal*. 2011;107(8):8–12. (In Russ.).
- Бардымова Т.П., Шестакова М.В., Сандаков Я.П. с соавт. Этнические особенности ремоделирования костной ткани у пациенток с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(5):427–432.
Bardymova TP, Shestakova MV, Sandakov JP et al. Ethnic characteristics of bone remodeling in female patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(5):427–432. (In Russ.).
- Батудаева Т.И. Распространенность остеопоротических переломов среди жителей республики Бурятия 40 лет и старше. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):12.
Badaeva TI. Prevalence of osteoporotic fractures among residents of the Republic of Buryatia 40 years and older. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):12. (In Russ.).
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. с соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
- Мудров В.А. Алгоритм статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;1:140–150.
Mudrov VA. Statistical analysis algorithm of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;1:140–150. (In Russ.).
- Аманалиева Ж.К. Факторы риска развития сенильного остеопороза и переломов костей. *Наука и новые технологии*. 2014;3:118–121.
Amanalieva JK. Risk factors for the development of senile osteoporosis and bone fractures. *Science and new technologies*. 2014;3:118–121. (In Russ.).
- Аббосхужаева Л.С., Алиханова Н.М., Исмаилов С.И. с соавт. Постменопаузальный остеопороз, факторы риска и прогноз. *Журнал теоретической и практической медицины*. 2017;5:130–134.
Abboshujaeva LS, Alikhanova NM, Ismailov SI et al. Postmenopausal osteoporosis, risk factors and prognosis. *Journal of Theoretical and Practical Medicine*. 2017;5:130–134. (In Russ.).
- Schürer C, Wallaschofski H, Nauck M et al. Fracture risk and risk factors for osteoporosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(21–22):365–71. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0365>.

2015;112(21–22):365–71. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0365>.

15. Conradie M, Conradie MM, Scher AT et al. Vertebral fracture prevalence in black and white South African women. *Arch Osteoporos*. 2015;10:203. <https://doi.org/10.1007/s11657-015-0203-x>.
16. Kwok AW, Gong JS, Wang YX et al. Prevalence and risk factors of radiographic vertebral fractures in elderly Chinese men and women: results of Mr. OS (Hong Kong) and Ms. OS (Hong Kong) studies. *Osteoporos Int*. 2013;24(3):877–885. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2040-8>.
17. Батудаева Т.И., Спасова Т.Е., Занданов А.О. Минеральная плотность костной ткани как фактор риска остеопоротических переломов. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;116(1):95–97.
Batudaeva TI, Spasova TE, Zandanov AO. Bone mineral density as the factor of risk of osteoporotic fractures. *Siberian Medical Journal*. 2013;116(1):95–97. (In Russ.).
18. Barron RL, Oster G, Grauer A et al. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2103–2111. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05294-3>.
19. Papaioannou A, Adachi JD, Berger C et al. Testing a theoretical model of imminent fracture risk in elderly women: an observational cohort analysis of the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2020;31(6):1145–1153. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05330-2>.
20. Dukas L, Schacht E, Runge M. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1237–1245. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1064-1>.
21. Sheng YH, Chen JH, Chiou JM et al. Association of renal function and menopausal status with bone mineral density in middle-aged women. *Sci Rep*. 2015;5:14956. <https://doi.org/10.1038/srep14956>.
22. Chen H, Lips P, Vervloet MG et al. Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int*. 2018;29(9):2129–2138. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4592-8>.
23. Сухарева А.С. Оценка факторов риска, ассоциирующихся со снижением минеральной плотности костей, у женщин в постменопаузальном периоде, проживающих в северном регионе : сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Инноватика в современном мире». 2019. С. 177–185.
Sukhareva AS. Evaluation of risk factors associated with decreased bone mineral density in postmenopausal women living in the northern region : Collection of articles on the materials of the International Scientific-Practical Conference “Innovatics in the Modern World”. 2019. pp. 177–185. (In Russ.).
24. Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. *Med Arch*. 2017;71(1):25–28. <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.25-28>.
25. Булгаков С.С., Булгакова С.В. Факторы риска переломов шейки бедра у больных остеопорозом пожилого возраста в Самарской области. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(2):18.
Bulgakov SS, Bulgakova SV. Risk factors for femoral neck fractures in elderly osteoporotic patients in Samara region. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):18. (In Russ.).
26. Strozyk D, Gress TM, Breitling LP. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):16. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0426-8>.
27. Игнатъев А.М., Турчин Н.И. Инструментальные и биохимические показатели состояния костной ткани при остеомалации и остеопорозе. *Травма*. 2020;21(6):16–20.
Ignatiev AM, Turchin NI. Instrumental and biochemical indicators of the bone tissue state in osteomalacia and osteoporosis. *Trauma*. 2020;21(6):16–20. (In Russ.).
28. Wanby P, Nobin R, Von SP et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, sclerostin, osteoprotegerin, osteopontin, osteocalcin and 25-hydroxyvitamin D in Swedish geriatric patients aged 75 years or older with a fresh hip fracture and in healthy controls. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(8):855–863. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0421-5>.
29. Fan J, Li N, Gong X, He L. Serum 25-hydroxyvitamin D, bone turnover markers and bone mineral density in postmenopausal women with hip fractures. *Clin Chim Acta*. 2018;477:135–140. <https://doi.org/10.1016/j.ccca.2017.12.015>.
30. Епанов В.В., Епанова А.А., Бухаров А.В. с соавт. Факторы риска остеопороза как основного предиктора переломов. *Якутский медицинский журнал*. 2017;4(60):53–54.
Epanov VV, Epanova AA, Bukharov AV et al. Risk factors of osteoporosis as a major predictor of fractures. *Yakutsk Medical Journal*. 2017;4(60):53–54. (In Russ.).

Сведения об авторах

Светлана Валерьевна Верхотурова

аспирант, врач-кардиолог,
svetlanalahm@rambler.ru

Владимир Владимирович Горбунов

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой пропедевтики внутренних болезней,
gorbunovvv2008@mail.ru;
orcid.org/0000-0002-3811-2943

Светлана Юрьевна Царенок

доктор медицинских наук, доцент кафедры
пропедевтики внутренних болезней,
sveta-tsarenok@yandex.ru;
orcid.org/0000-0002-7065-5737

Татьяна Александровна Аксенова

доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры пропедевтики внутренних болезней,
tatianaks@mail.ru;
orcid.org/0000-0003-4957-5908

Наталья Александровна Ильямакова

кандидат медицинских наук,
заведующий отделением кардиологии,
iljamakovy@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.12.2022;
одобрена после рецензирования 16.06.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Information about the authors

Svetlana V. Verkhoturova

Postgraduate Student, Cardiologist,
svetlanalahm@rambler.ru

Vladimir V. Gorbunov

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the
Department of Propaedeutics of Internal Medicine,
gorbunovvv2008@mail.ru;
orcid.org/0000-0002-3811-2943

Svetlana Yu. Tsarenok

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of
the Department of Propaedeutics of Internal Medicine,
sveta-tsarenok@yandex.ru;
orcid.org/0000-0002-7065-5737

Tatyana A. Aksenova

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor
of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine,
tatianaks@mail.ru;
orcid.org/0000-0003-4957-5908

Natalya A. Iljamakova

PhD (Medicine),
Head of the Cardiology Department,
iljamakovy@yandex.ru

The article was submitted 20.12.2022;
approved after reviewing 16.06.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):33–41
Ural Medical Journal. 2023;22(5):33–41

Научная статья
УДК 616.036.22:616.98:578.834
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-33-41>

Особенности эпидемического процесса при распространении новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории мегаполиса в период 2020–2022 годов

О. М. Оленькова^{1✉}, О. П. Ковтун², Я. Б. Бейкин³, Е. А. Кузнецова⁴, А. А. Тихомирова⁵,
Т. С. Черемохина^{6,5}

^{1,3–6} Клинико-диагностический центр, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
✉ dcldvir@mail.ru

Аннотация

Введение. Проведение комплексного эпидемиологического анализа развития пандемии COVID-19 в условиях мегаполиса представляет интерес для специалистов разного профиля (эпидемиологов, инфекционистов, педиатров, терапевтов, иммунологов, вирусологов). Важным элементом эпидемиологического надзора является оценка коллективного иммунитета к возбудителям инфекционных заболеваний, в том числе и к вирусу SARS-CoV-2. Природная способность вирусов к изменчивости приводит к появлению новых типов и штаммов. В настоящее время идентифицирован ряд мутаций и полиморфизмов, влияющих на структуру и стабильность белков, факторов восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, патогенности и вирулентности вируса, способности к «ускользанию» от иммунного ответа организма-хозяина. **Цель работы** – оценить характер развития эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции на территории мегаполиса в период 2020–2022 гг. **Материалы и методы.** Методом ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки обследовано 331 013 человек. Специфические антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови выявляли методом ИФА у 42 955 человек. Проведено типирование генетических вариантов вируса (методом ПЦР и секвенирования). **Результаты.** За весь период наблюдения наибольший процент «положительных на Covid-19» отмечен в феврале 2022 г. (58,9 %) и сентябре 2022 г. (46,8 %). Среди всех обследованных ($n = 331\,013$) взрослые пациенты составили наибольшую часть, – 83,9 %, дети – 16,1 %. Доля лиц с наличием специфических IgG к SARS-CoV-2 в 2020–2021 гг. была в пределах 53,3–82,6 %. **Обсуждение.** В 2020–2022 гг. отмечено увеличение доли лиц с выявленной РНК вируса. Наибольшее инфицирование наблюдали в возрастных группах 19–27 лет и 28–65 лет. Установлено, что линейная зависимость нарастания удельного веса серопозитивных лиц в отношении IgG среди жителей Екатеринбурга имеет прогрессивную тенденцию, коэффициент достоверности аппроксимации R^2 соответствует 0,8172. В пробах пациентов, обследованных в апреле–августе 2022 г., в 96,9 % случаев выявлены маркеры генетического варианта Omicron. Увеличение в структуре инфицированных детского населения (практически в два раза за 2020–2022 гг.), возможно, вызвано приспособлением возбудителя к новой восприимчивой когорте людей. **Заключение.** Динамика количества обследованных и доли выявляемости РНК SARS-CoV-2 в Екатеринбурге за весь период пандемии (март 2020 г. – декабрь 2022 г.) имела волнообразный характер. К концу 2022 г. значительно вырос уровень серопозитивных лиц во всех возрастных группах, что подтверждает наличие на территории сформировавшегося коллективного иммунитета.

Ключевые слова: вирус, циркуляция, генетические варианты, антитела, инфекция, дети, коллективный иммунитет, серопревалентность

Для цитирования: Оленькова О.М., Ковтун О.П., Бейкин Я.Б. с соавт. Особенности эпидемического процесса при распространении новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории мегаполиса в период 2020–2022 годов. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):33–41
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-33-41>

© Оленькова О. М., Ковтун О. П., Бейкин Я. Б., Кузнецова Е. А., Тихомирова А. А., Черемохина Т. С., 2023
© Olenkova O. M., Kovtun O. P., Beikin Ya. B., Kuznetsova E. A., Tikhomirova A. A., Cheremokhina T. S., 2023

Features of the epidemic process in the spread of a new coronavirus infection COVID-19 on the territory of the metropolitan area in the period 2020–2022

O. M. Olenkova¹✉, O. P. Kovtun², Ya. B. Beikin³, E. A. Kuznetsova⁴, A. A. Tikhomirova⁵,
T. S. Cheremokhina⁶

^{1,3–6} Clinical and Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University Ekaterinburg, Russia

✉ dcldevir@mail.ru

Abstract

Introduction Conducting a comprehensive epidemiological etiological analysis of the development of the COVID-19 pandemic in a metropolitan area is of interest to specialists of different profiles (epidemiologists, infectious disease specialists, pediatricians, therapists, immunologists, virologists). An important element of epidemiological surveillance is the assessment of collective immunity to infectious agents, including the SARS-CoV-2 virus. The natural ability of viruses to variability leads to the emergence of new types and strains. Currently, a number of mutations and polymorphisms have been identified that affect the structure and stability of proteins, factors of susceptibility to SARS-CoV-2 infection, pathogenicity and virulence of the virus, and the ability to “elude” the immune response of the host organism. **The aim of the work** was to assess evaluate the character of the epidemic process development of a new coronavirus infection on the territory of the metropolitan area in the period 2020–2022. **Materials and methods** A total of 331,013 people were examined by PCR for the presence of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal swabs. Specific IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 in serum were detected by ELISA in 42,955 people. Genetic variants of the virus were typed (by PCR and sequencing). **Results** During the entire follow-up period, the highest percentage of “positive for Covid-19” was observed in February 2022 (58.9 %) and September 2022 (46.8 %). Among the total number of patients examined ($n = 331,013$), adult patients accounted for the largest proportion, – 83.9 %, children – 16.1 %. The proportion of individuals with specific IgG to SARS-CoV-2 in 2020–2021 ranged from 53.3–82.6 %. **Discussion** In 2020–2022, there was an increase in the proportion of individuals with detectable RNA virus. The greatest infection was observed in the age groups 19–27 years and 28–65 years. It was found that the linear dependence of the increase in the specific weight of seropositive persons with respect to IgG among the residents of Ekaterinburg has a progressive trend, the approximation reliability coefficient R^2 corresponds to 0.8172. In samples of patients examined in April–August 2022, markers of the genetic variant Omicron were detected in 96.9 % of cases. The increase in the structure of infected pediatric population (almost twofold over 2020–2022 years) is probably caused by the adaptation of the pathogen to a new susceptible cohort of people. **Conclusion** The dynamics of the number of people examined and the proportion of detectability of SARS-CoV-2 RNA in Ekaterinburg during the entire period of the pandemic (March 2020–December 2022) had a wave-like character. By the end of 2022, the level of seropositive individuals in all age groups increased significantly, which confirms the presence of collective immunity in the territory.

Keywords: virus, circulation, genetic variants, antibodies, infection, children, collective immunity, seroprevalence

For citation: Olenkova OM, Kovtun OP, Beikin YaB et al. Features of the epidemic process in the spread of a new coronavirus infection COVID-19 on the territory of the metropolitan area in the period 2020–2022. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):33–41. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-33-41>

ВВЕДЕНИЕ

В январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку эпидемии, связанной с SARS-CoV-2, чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11 марта 2020 г. обозначила принявшую мировой масштаб распространения болезнь, как пандемию¹.

SARS-CoV-2 (англ. Sever acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – это оболочечный одноцепочный (+)РНК-вирус, относящийся к подроду *Sarbecovirus*, рода *Betacoronavirus* [1]. Коронавирусы, в том

числе SARS-CoV-2, обычно ассоциируются с ОРВИ, но к этому же семейству относят опасные вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, вызывающие тяжелый острый респираторный синдром и ближневосточный респираторный синдром [2–4].

Описано несколько тысяч штаммов вируса SARS-CoV-2. Их принято объединять в крупные группы, называемые кладами. Было предложено несколько различных номенклатур клад для SARS-CoV-2². По состоянию на декабрь 2020 г. в GISAID (англ. Global Initiative on Sharing All Influenza Data – Глобальная инициатива по обмену всеми данными о гриппе)

¹ Communicable Disease Threats Report, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-15-Feb-2020-PUBLIC.pdf>

² <https://microbius.ru/news/voz-obnovlyaet-nomenklaturu-raznovidnostey-sars-cov-2>

идентифицировали семь клад (O, S, L, V, G, GH и GR), обозначая SARS-CoV-2 как hCoV-19. В обзорах литературы обсуждается статья журнала International Journal of Infectious Diseases за ноябрь 2020 г., авторы которой идентифицировали пять глобальных клад (G_{614} , S_{84} , V_{251} , I_{378} и D_{392}) [4, 5].

Появление в конце 2020 г. новых вариантов вируса, ставших источником повышенного риска для глобального общественного здравоохранения, способствовало ускоренному проведению классификации отдельных вариантов, вызывающих интерес (*англ.* Variants of Interest, VOI), и вариантов, вызывающих обеспокоенность (*англ.* Variants of Concern, VOC) [6].

По данным ВОЗ на октябрь 2022 г. единственным VOC является вариант Омикрон. Ранее к этой группе относили варианты Альфа, Бета, Дельта, Гамма и другие. Каждый из существующих вариантов вируса отличался наличием тех или иных мутаций, в том числе в рецептор-связывающем домене спайкового гликопротеина вируса [7]. Возникающие мутации, безусловно, оказывают влияние на свойства вируса: на его вирулентность, способность связываться с клетками мишенями и «ускользать» от иммунного ответа организма. Указанные факты составляют основу патогенности, эпидемиологического процесса, способности изменять модель передачи инфекции и иммунитета хозяина [8–10].

С момента начала пандемии прошло практически три года. Динамика заболеваемости COVID-19 имела волнообразный характер с периодами подъема и спада. По данным официальных источников³, пики заболеваемости в России отмечали в мае-июне и декабре 2020 г., июле и ноябре 2021 г. и в феврале и сентябре 2022 г. Волнообразный характер заболеваемости может быть связан как с введением всеобщей вакцинации, так и с формированием естественной иммунной прослойки населения в результате перенесенной ранее инфекции.

В целях оценки уровня коллективного иммунитета, который является итогом двух процессов (вакцинации и естественного распространения возбудителя в популяции восприимчивых индивидов), целесообразным считается использование серологических исследований. Они становятся важным инструментом для мониторинга течения инфекционного процесса, определения групп риска и прогнозирования новых угроз, а выявление лиц с наличием (отсутствием) специфических антител к возбудителям вирусных заболеваний оказывается важной эпидемиологической характеристикой [11–13].

В России начало массового скрининга на наличие специфических антител к SARS-CoV-2 организовано 15 мая 2020 г. Данное мероприятие (скрининг населения) позволяет установить как индивидуальные особенности формирования иммунитета у конкретного пациента, так и гендерно-возрастные особенности [14, 15].

Цель исследования – оценить характер развития эпидемического процесса новой коронавирус-

ной инфекции на территории мегаполиса в период 2020–2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2020–2022 гг. в Клинико-диагностическом центре (КДЦ) Екатеринбурга было обследовано 331 013 человек на наличие РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки. Выявление РНК проводили методом ПЦР с использованием следующих реагентов: для экстракции нуклеиновой кислоты из образцов использовали наборы РИБО-преп (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) и (или) МагноПрайм ФАСТ-Р (ООО «НекстБио»). Амплификацию осуществляли на приборах Rotor-Gene, CFX96 C1000 Touch с использованием наборов АмплиСенс®Cov-Bat-FL (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), РеалБест РНК SARS-CoV-2 (АО «ВекторБест»). Часть образцов, в которых была выявлена нуклеиновая кислота вируса ($n = 818$), были ретроспективно протестированы на реагентах АмплиТест SARS-CoV-2 VOC v.3 (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России). Данные реагенты предназначены для качественного определения РНК коронавирусов, генетических вариантов особого эпидемиологического значения (VOC) Omicron и Delta путем выявления характерных для данных видов мутаций в S гене вируса. Кроме того, было проведено полногеномное секвенирование на платформе Illumina MiSeq (США) с использованием панели KAPA HyperCap SARS-CoV-2 Panel (Roche Diagnostics, USA). Для исследования были отобраны образцы, в которых пороговое число циклов (C_t) не превышало 23 (среднее значение $C_t = 16,9$). Секвенированию подвергли 79 проб.

На наличие специфических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови обследовано 42 955 человек с использованием тест-систем для иммуноферментного анализа производства АО «ВекторБест» и НПО «Диагностические системы».

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru/>. Результаты номинальных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для оценки различий номинальных показателей (долей) использовали критерий χ^2 Пирсона. Регрессионный анализ проведен с использованием коэффициента достоверности аппроксимации R^2 . Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследование жителей Екатеринбурга на наличие РНК SARS-CoV-2 на базе КДЦ было начато с марта 2020 г. и ведется по настоящий день. Количество положительных результатов за время наблюдения составило 90 584 (27,4 % от всего числа обследованных).

Динамика выделения РНК SARS-CoV-2 из проб пациентов в КДЦ совпадала с выявляемостью случаев заражения новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) в России⁴. Максимальное количество обследованных нами лиц зарегистрировано в периоды: июль и октябрь–ноябрь 2020 г., июль–

³ URL: www.coronavirus-meter.ru.

⁴ <https://yandex.ru/covid19/stat>

август 2021 г. Кривая удельного веса позитивных находок в период 2020–2022 гг. имела волнообразный характер. Показано, что с марта 2020 г. по март 2021 г. и с марта 2021 г. по март 2022 г. имели место пять пиков (разной интенсивности) нарастания доли лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 (рис. 1). За весь период наблюдения наибольший процент «положительных на COVID-19» отмечен в феврале 2022 г. (58,9 %) и сентябре 2022 г. (46,8 %).

Среди всего количества обследованных ($n = 331\,013$) взрослые пациенты составили наибольшую часть, – 83,9 %, дети соответственно – 16,1 %. Показатель выявляемости нуклеиновой кислоты вируса SARS-CoV-2 среди детей (0–18 лет) и взрослых (старше 18 лет) был практически на одном уровне (рис. 2).

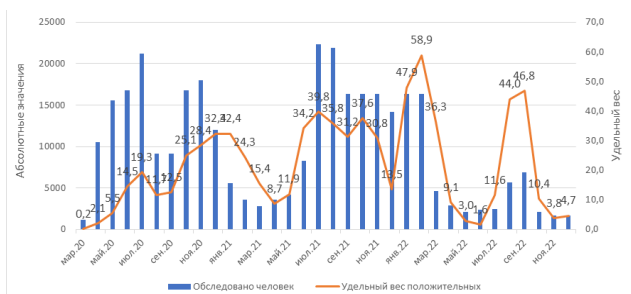


Рис. 1. Результаты обследования жителей Екатеринбурга на наличие РНК SARS-CoV-2 в 2020–2022 гг.

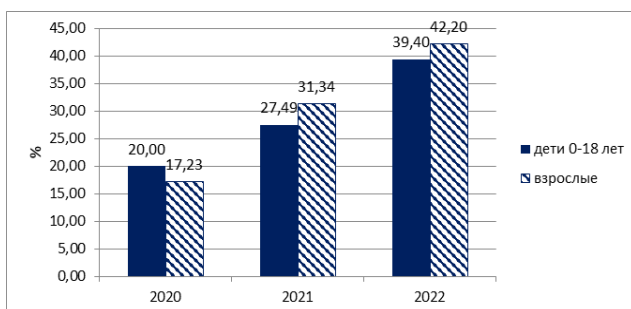


Рис. 2. Удельный вес выявления РНК SARS-CoV-2 в возрастных группах за период 2020–2022 гг.

При анализе данных обследования детей на наличие РНК SARS-CoV-2 в разрезе возрастных групп отмечено, что в 2020 и 2021 гг. максимальное количество инфицированных детей было в возрасте от 0 до трех лет (22,17 % и 30,65 % соответственно) и 15–18 лет (23,26 % и 30,7 % соответственно). В 2022 г. доминирующие позиции занимали дети старше 8 лет (8–14 лет – 43,4 %, 15–18 лет – 47,16 %). Самой малочисленной в отношении количества инфицированных на протяжении всего периода наблюдения была когорта детей 4–7 лет (17,05 %, 22,9 % и 28,82 % в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно) (рис. 3).

Результаты исследований жителей Екатеринбурга на наличие специфических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 представлены на рис. 4 и 5. Показано, что линейная зависимость нарастания доли серопозитивных лиц среди жителей Екатеринбурга имеет прогрессивную тенденцию, коэффициент достоверности аппроксимации R^2

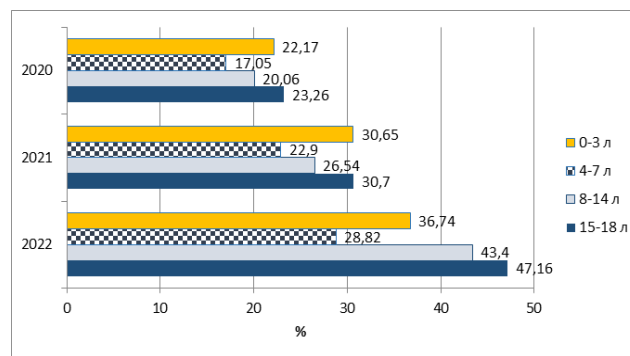


Рис. 3. Результаты обследования детей на наличие РНК SARS-CoV-2, 2020–2022 гг.

соответствует 0,8172 (рис. 4). В отношении IgM отмечено снижение числа выявления среди обследованных лиц, коэффициент достоверности аппроксимации R^2 соответствует 0,7067.

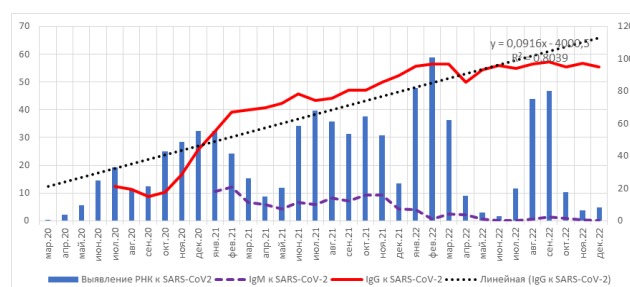


Рис. 4. Удельный вес выявления РНК SARS-CoV-2 и специфических антител IgM и IgG в период 2020–2022 гг.

Проведено комплексное сравнение показателей (удельный все лиц с наличием IgG к SARS-CoV-2 в разных возрастных группах), полученных в 2021 и 2022 гг. Показано, что за период 2021–2022 гг. у детей (пациенты от 0 до 18 лет) произошло весомое увеличение числа лиц, имеющих специфические антитела IgG к SARS-CoV-2 ($p < 0,001$). Количество детей, имеющих антитела IgG к SARS-CoV-2, возросло следующим образом: в группе 0–3 лет – с 59,6 % до 76,3 %; в группе 4–7 лет – с 60,4 % до 81,4 %; в группе 8–14 лет – с 57,4 % до 82,6 %. У взрослых отмечена устойчивая картина серопревалентности: у пациентов 19–27 лет наблюдали незначительное снижение числа обследованных с наличием специфических антител (с 63,0 % до 53,3 %), а в возрастных группах 28–65 лет и старше 65 лет данные показатели оставались практически на одном уровне (рост с 63,0 % до 67,1 % и с 60,9 % до 67,9 % соответственно) (рис. 5).

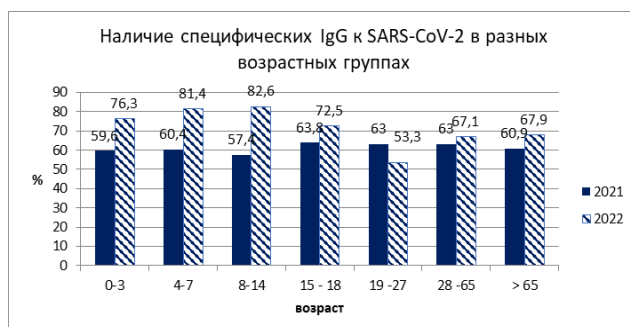


Рис. 5. Наличие специфических IgG к SARS-CoV-2 в возрастных группах обследуемых лиц

Положительные на наличие РНК SARS-CoV-2 образцы ($n = 77$) от пациентов, проходивших обследование в январе 2022 г., были исследованы методом секвенирования. Пробы отобраны случайным образом, но при условии, что пороговое число циклов (Ct) при постановке ПЦР не превышало 23, среднее значение Ct – $(16,9 \pm 2,1)$. Детей при этом обследовано семь человек, взрослых – 70.

По итогу секвенирования получено 77 (97 %) положительных результатов. Установлено, что у 13 (16,9 %) пациентов (11 взрослых, двое детей) НКВИ была вызвана вирусом SARS-CoV-2 штамм Delta (B.1.617.2), у 58 (75,3 %) человек (54 взрослых, четыре ребенка) определен штамм Omicron (BA.1), у одного ребенка – штамм Omicron (BA.2). В пяти случаях (6,5 %) штамм установить не удалось.

Кроме вышеописанного этапа работы нами проведен еще ряд исследований, направленных на определение вариантов вируса SARS-CoV-2, циркулирующих на территории Екатеринбурга.

Образцы, в которых была выявлена нуклеиновая кислота вируса, ретроспективно протестированы на реагентах АмплиТест SARS-CoV-2 VOC v.3. Данный диагностический набор позволяет выявлять в гене S вируса SARS-CoV-2 мутации A67V, del69-70, P681H, N679K, сочетание которых характерно для генетического варианта Omicron (линий B.1.1.529), мутации P681R и L452R, сочетание которых характерно для генетического варианта Delta (линий B.1.617.2) SARS-CoV-2, а также определять наличие каждой из указанных мутаций в отдельности. Всего исследовано 818 проб от пациентов, проходивших обследование в период с апреля по август 2022 г. Из числа исследуемых образцов в 22 случаях РНК вируса было недостаточно для анализа. Маркеры SARS-CoV-2 генетического варианта Omicron выявлены в 793 случаях (табл. 1), в одной пробе присутствовали маркеры вариантов Omicron и Delta, в двух пробах РНК вируса вариантов Omicron и Delta не обнаружены.

Таблица 1

Частота выявления мутаций вируса SARS-CoV-2 вариант Omicron

Маркер		Количество пациентов ($n = 793$) по возрастным группам обследуемых лиц, лет							Всего
		0–3	4–7	8–14	15–18	19–27	28–65	> 65	
P681H, N679K	абс.	1	3	1	2	7	74	31	119
	%	0,13	0,38	0,13	0,26	0,89	9,34	3,91	15,00
Одновременно с маркерами линий Omicron обнаружена мутация L452R	абс.	20	16	17	6	58	334	136	587
	%	2,53	2,02	2,15	0,75	7,32	42,12	17,15	74,00
P681H, N679K, A67V и 69-70del	абс.	2	2	2	–	10	53	17	86
	%	0,26	0,26	0,26	–	1,27	6,69	2,15	10,90
L452R, A67V и 69-70del	абс.	–	–	–	–	–	1	–	1
	%	–	–	–	–	–	0,13	–	0,13
Итого:	абс.	23	21	20	8	75	462	184	793
	%	2,90	2,65	2,53	1,01	9,46	58,26	23,21	100,00

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2020 и 2021 гг. уровень лабораторного выявления НКВИ был ниже, чем в 2022 г.: самые высокие значения доли позитивных лиц – это 39,8 % (июль 2021 г.), 37,6 % (октябрь 2021 г.), 32,4 % (декабрь 2020 г. и январь 2021 г.). По результатам наших исследований динамика выявления РНК SARS-CoV-2 у пациентов педиатрического профиля была аналогична общей картине лабораторного обследования пациентов независимо от возраста (рис. 1). Установлен рост числа инфицированных в период с 2020 по 2022 гг. во всех возрастных группах. Процент положительных находок у детей возрос в 1,9 раза (в 2020 г. – 20,0 %, в 2022 г. – 39,40 %), у взрослых – в 2,4 раза

(в 2020 г. – 17,23 %, в 2022 г. – 42,2 %). Увеличение количества зараженных, по мнению ряда авторов, связано с появлением мутаций вируса, которые могут оказывать влияние на вирулентность, патогенность и, конечно, контагиозность возбудителя [4]. Установлено, что увеличение количества лиц, имеющих IgG-SARS-CoV-2, происходит после очередной волны роста числа инфицированных вирусом (рис. 4).

В условиях пандемии и после нее важным аспектом является оценка состояния коллективного иммунитета к возбудителю НКВИ. Закономерность, установленная в отношении наличия у жителей Екатеринбурга специфических IgG к SARS-CoV-2 (нарастания доли серопозитивных), является отра-

жением формирования коллективного иммунитета к возбудителю НКВИ [16].

По данным литературы, дети болели и болеют НКВИ меньше и легче, чем взрослые. I. Liguoro с соавт. [17] обозначили, что средний возраст детей, заболевших Covid-19, составлял 7,6 года, заболевание в основном протекало в легкой (42,5 %) или умеренно тяжелой (39,6 %) формах, часть детей могла перенести данное заболевание в бессимптомной форме [18]. В итоге, по результатам наших исследований именно у пациентов от 0 до 14 лет произошло резкое увеличение количества серопозитивных лиц. В возрастных группах 28–65 лет и старше 65 лет данные показатели оставались практически на одном уровне (рост с 63,0 % до 67,1 % и с 60,9 % до 67,9 % соответственно). Такая стабильная картина достаточно высокого числа лиц, имеющих защитные антитела против возбудителя НКВИ, может быть результатом формирования стойкого коллективного иммунитета [11].

Установлено, что в период с апреля по август 2022 г. новая коронавирусная инфекция вызвана преимущественно вирусом варианта Omicron. Аналогичная этиологическая картина НКВИ была во всех регионах России (по информации на 7 июня 2022 г. на «Омикрон» приходилось 98,29 % от выявленных в стране случаев заболевания COVID-19, на дельта-вариант – 0,43 %, на прочие варианты – 1,28 %)⁵.

Большинство пациентов (74,0 %) было инфицировано вирусом SARS-CoV-2, у которого наряду с характерными для этой линии мутациями обнаружена мутация L452R. Она является релевантной (особо значимой) мутацией в этом штамме, усиливающей способность связывания с рецептором ACE2 и препятствующей прикреплению стимулированных вакциной антител к этому измененному спайковому белку [19]. Некоторые исследования показывают, что L452R может сделать коронавирус устойчивым к Т-клеткам, которые необходимы для нацеливания и уничтожения инфицированных вирусом клеток.

⁵ www.rosпотреbnadzor.ru

Более чем у 10 % обследованных SARS-CoV-2 обладал мутацией 69-70del, которая может привести к «сбою гена-мишени spike». Известно также, что делеция H69/V70 способствует «ускользанию» вируса от иммунного ответа. У 119 человек выявлена мутация штамма Omicron P681H, наличие которой обеспечивает вирусу прочное связывание с рецептором ACE2, что приводит к увеличению числа зараженных клеток в организме хозяина [7, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика количества обследованных лиц и доли выявляемости РНК SARS-CoV-2 в Екатеринбурге за весь период пандемии (с марта 2020 г. по декабрь 2022 г.) имела волнообразный характер, что сопоставимо с аналогичными данными по России. На территории мегаполиса наблюдали пять пиков подъема уровня числа инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Первый максимум количества обследованных и позитивных на наличие РНК вируса лиц может быть обусловлен появлением нового возбудителя на территории нашей страны и города. Последующие подъемы, возможно, связаны с изменениями биологии вируса, появлением новых его мутаций, а, значит, и новых свойств. При появлении обновленных геновариантов вирус SARS-CoV-2 стал менее патогенен, но более контагиозен. Изменение характеристик возбудителя привело к увеличению числа взрослых больных, которые стали источником заражения для детского населения.

Эпидемия любого инфекционного заболевания, как правило, заканчивается формированием иммунной прослойки среди населения. В Екатеринбурге к концу 2022 г. значительно вырос уровень серопозитивных лиц во всех возрастных группах, что подтверждает наличие на территории коллективного иммунитета, а это, в свою очередь, может быть хорошим прогностическим критерием для предупреждения развития нового всплеска НКВИ в ближайшее время.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Клинико-диагностического центра Екатеринбурга (экспертное заключение от 24.03.2023 №29).

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

The study was approved by the local ethical committee of the Ekaterinburg Clinical and Diagnostic Centre (expert opinion No. 29 dated 24.03.2023).

Informed consent is not required.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бегова М.Р., Нетесов С.В., Аульченко Ю.С. Новая коронавирусная инфекция Covid-19. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2020;38(2):51–58. <http://doi.org/10.17116/molgen20203802151>.
Bevova MR, Netesov SV, Aul'chenko IuS. New coronavirus infection COVID-19. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2020;38(2):51–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/molgen20203802151>.
2. Супотницкий М.В. Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций. *Вестник войск РХБ защиты*. 2020;4(1):32–65. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65>.
Supotnitskiy MV. The new coronavirus SARS-CoV-2 in the aspect of global epidemiology of coronavirus infections. *Bulletin of the Russian Chemical Defense Forces*. 2020;4(1):32–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65>.
3. Кононенко А.А., Носков А.К., Водяницкая С.Ю. с соавт. Коронавирусы человека, способные вызывать чрезвычайные ситуации. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):14–23. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23>.
Kononenko AA, Noskov AK, Vodyanitskaya SYu et al. Human coronaviruses that can cause emergencies. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):14–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23>.
4. Никонова А.А., Файзолуев Е.Б., Грачева А.В с соавт. Генетическое разнообразие и эволюция биологических свойств коронавируса SARS-CoV-2 в условиях глобального распространения. *ACTA NATURA*. 2021;13(3–50):77–90. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11337>.
Nikonova AA, Fayzuloev EB, Gracheva AV et al. Genetic diversity and evolution of biological properties of MERS-CoV-2 coronavirus in conditions of global spread. *ACTA NATURA*. 2021;13(3–50):77–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11337>.
5. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology and prevention. 2023.
URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?sectionName=EPIDEMIOLOG#H3392906512>.
6. Дмитриева Л.Н., Краснов Я.М., Чумачкова Е.А. с соавт. Распространение вариантов вируса SARS-COV-2, вызывающих озабоченность (VOC) на основе количества их геномов, депонированных в базу данных GISAID за неделю с 14.01.2023 г. по 20.01.2023 г. *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU*. <http://doi.org/10.21055/preprints-3112163>.
Dmitrieva LN, Krasnov YaM, Chumakova EA et al. Distribution of SARS-COV-2 virus variants of concern (VOC) based on the number of their genomes deposited in the GISAID database for the week from 14.01.2023 to 20.01.2023. *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU*. (In Russ.). <http://doi.org/10.21055/preprints-3112163>.
7. Хайтович А.Б., Ермачкова П.А. Коронавирусные инфекции (мутации, генотипы). *Крымский журнал экспериментальной клинической медицины*. 2021;11(1):61–75. <http://doi.org/10.37279/2224-6444-2021-11-1-61-75>.
Haitovich AB, Ermachkova PA. Coronavirus (genome structure, replication). *Crimean Journal of Experimental Clinical Medicine*. 2021;11(1):61–75. (In Russ.). <http://doi.org/10.37279/2224-6444-2021-11-1-61-75>.
8. Новикова И.А. Генетическая характеристика вируса SARS-CoV-2. *Живые и биокосные системы*. 2021;35:4. <http://doi.org/10.18522/2308-9709-2021-35-4>.
Novikova IA. Genetic characteristics of the SARS-CoV-2. *Living and Biocosal Systems*. 2021;35:4. (In Russ.). <http://doi.org/10.18522/2308-9709-2021-35-4>.
9. Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова А.С. с соавт. Генетика Covid-19. *Клиническая практика*. 2021;12(1):41–52. <http://doi.org/10.17816/clinpract64972>.
Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA et al. Genetics of COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(1):41–52. (In Russ.). <http://doi.org/10.17816/clinpract64972>.
10. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020;182(4):812–827.e19. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>.
11. Попова А.Ю., Андреева Е.Е., Бабура Е.А. с соавт. Особенности формирования серопревалентности населения Российской Федерации к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 в первую волну эпидемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(2):297–323. <http://doi.org/10.15789/2220-7619-FOD-1684>.
Popova AYU, Andreeva EE, Babura EA et al. Features of developing SARS-CoV-2 nucleocapsid protein population-based seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):297–323. (In Russ.). <http://doi.org/10.15789/2220-7619-FOD-1684>.
12. Перевезенцев О.А., Холодня Т.О., Бурцев Д.В. Зарубежный опыт молекулярно-генетической и иммунологической диагностики SARS-CoV-2 (обзор). *Лабораторная служба*. 2021;10(4):47–54. <http://doi.org/10.17116/labs20211004147>.
Perevesentsev OA, Cholodnaya TO, Burtsev DV. Foreign experience in molecular genetic and immunological diagnostics of SARS-CoV-2 (review). *Laboratory Service*. 2021;10(4):47–54. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/labs20211004147>.
13. Попова А.Ю., Тотолян А.А. Методология оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(4):609–616. <http://doi.org/10.15789/2220-7619-MFA-1770>.

- Popova AYU, Totolian AA. Methodology for assessing herd immunity to the SARS-CoV-2 virus in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(4):609–616. (In Russ.). <http://doi.org/10.15789/2220-7619-MFA-1770>.
14. Годков М.А., Шустов В.В., Кашолкина Е.А. Динамика и гендерно-возрастные особенности эпидемического процесса COVID-19 в городе Москве (итоги скринингового обследования за 1,5 года). *Лабораторная служба*. 2021;10(4):30–37. <http://doi.org/10.17116/labs20211004130>.
Godkov MA, Shustov VV, Kasholkina EA. Dynamics and gender and age features of the COVID-19 EPIDEMIC process in Moscow (results of screening survey for 1.5 years). *Laboratory Service*. 2021;10(4):30–37. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/labs20211004130>.
15. Попова А.Ю., Тарасенко А.А., Смоленский В.Ю. с соавт. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Республики Беларусь в условиях пандемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(5):887–904. <http://doi.org/10.15789/2220-7619-HIT-1798>.
Popova AYU, Tarasenko AA, Smolenskiy VYu et al. Herd immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Republic of Belarus amid the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(5):887–904. (In Russ.). <http://doi.org/10.15789/2220-7619-HIT-1798>.
16. Решетникова И.Д., Тюрин Ю.А., Агафонов Е.В. Изучение особенностей гуморального иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди медицинских работников. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(5):934–942. <http://doi.org/10.15789/2220-7619-SOT-1587>.
Reshetnikova ID, Tyurin YuA, Agafonova EV et al. Study of features of humoral immune response to the new coronavirus infection COVID-19 among healthcare workers. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(5):934–942. (In Russ.). <http://doi.org/10.15789/2220-7619-SOT-1587>.
Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1029–1046. <http://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>.
Малых А.Л., Ибрагимова Б.А., Малых Д.А. с соавт. Современные особенности течения новой коранавирусной инфекции у детей и подростков. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;2. <http://doi.org/10.17513/spno.31545>.
Malykh A.L., Ibragimova B.A., Malykh D.A. et al. Modern features of the course of a new coronavirus infection in children and adolescents. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;2. (In Russ.). <http://doi.org/10.17513/spno.31545>.
17. Luring AS, Hodcroft EB. Genetic Variants of SARS-CoV-2 What do they mean? *JAMA*. 2021;325(6):529–531. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>.
18. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семененко Т.А. с соавт. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(4):203–211. <http://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>.
Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity. *Problems of Virology*. 2020;65(4):203–211. <http://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>.

Сведения об авторах

Ольга Михайловна Оленькова

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-биологических методов исследования,
dcldevir@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-7360-5535>

Ольга Петровна Ковтун

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор,
<http://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Яков Борисович Бейкин

доктор медицинских наук, профессор,
<http://orcid.org/0000-0001-8622-1602>

Елена Александровна Кузнецова

врач лаборатории молекулярно-биологических методов исследования,
warkiza@mail.ru,
<http://orcid.org/0009-0002-5182-220X>

Information about the authors

Olga M. Olenkova

PhD (Medicine), Head of the Laboratory of Molecular Biological Research Methods,
dcldevir@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-7360-5535>

Olga P. Kovtun

Doctor of Science (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector,
<http://orcid.org/0000-0002-4462-4179>

Yakov B. Beikin

Doctor of Science (Medicine), Professor,
<http://orcid.org/0000-0001-8622-1602>

Elena A. Kuznetsova

Physician of the Laboratory of Molecular Biological Research Methods,
warkiza@mail.ru,
<http://orcid.org/0009-0002-5182-220X>

Анна Александровна Тихомирова

врач лаборатории молекулярно-биологических
методов исследования,
Tihomirovaanna@autorambler.ru,
<http://orcid.org/0009-0001-0703-8939>

Таисия Станиславовна Черемохина

врач лаборатории молекулярно-биологических
методов исследования,
Taisia33@yandex.ru,
<http://orcid.org/0009-0004-5070-9146>

Статья поступила в редакцию 31.03.2023;
одобрена после рецензирования 04.07.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Anna A. Tikhomirova

Physician of the Laboratory of Molecular Biological
Research Methods,
Tihomirovaanna@autorambler.ru,
<http://orcid.org/0009-0001-0703-8939>

Taisiya S. Cheremokhina

Physician of the Laboratory of Molecular Biological
Research Methods,
Taisia33@yandex.ru,
<http://orcid.org/0009-0004-5070-9146>

The article was submitted 31.03.2023;
approved after reviewing 04.07.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):42–48
Ural Medical Journal. 2023;22(5):42–48

Научная статья
УДК 311:613.62
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-42-48>

Показатели санитарной статистики как один из факторов учета профессиональной заболеваемости

Александр Романович Туков[✉], Ирина Владимировна Власова,
Алла Михайловна Михайленко, Марат Назифович Зиятдинов

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия
[✉] atukov40@mail.ru

Аннотация

Введение. Анализируя риск влияния на здоровье работников предприятий вредных факторов производства, некоторые исследователи объясняют низкую заболеваемость профессиональными болезнями в России ошибками их выявления на профилактических осмотрах, отсутствием заинтересованности работодателей и работников в выявлении и регистрации этих заболеваний и другими причинами. В то же время в литературе мы не встретили работ, посвященных ошибкам кодирования диагнозов профессиональных заболеваний и их учета. **Цель работы** – выявление причин некачественного учета профессиональных заболеваний в России. **Материалы и методы.** Работа выполнена на базе Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания. Регистр разработан ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и находится в промышленной эксплуатации с 2011 г. По состоянию на 31.12.2020 в регистре содержится информация о 2 300 больных профессиональными заболеваниями из числа работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России. Проведен анализ директивных документов по выявлению и учету профессиональных заболеваний. **Результаты и обсуждение.** Анализ здоровья работающего контингента и последующее создание планов медико-реабилитационных мероприятий по снижению заболеваемости профессиональными болезнями среди лиц, работающих на предприятиях и в организациях, состоящих на диспансерном учете в учреждениях здравоохранения ФМБА России, требует знаний корректных показателей заболеваемости о них. Для этого необходимо усовершенствовать учет профессиональных болезней в России путем перехода на систему кодирования диагнозов, принятую в санитарной статистике страны, и внести соответствующие изменения в директивные документы. **Заключение.** Одной из причин ошибок учета профессиональных болезней является нарушение принципов классификации в Приказе Минздравсоцразвития России № 417н.

Ключевые слова: профессиональные заболевания, ошибки учета диагнозов, ошибка классификации информации, предложения по коррекции директивных документов, санитарная статистика

Для цитирования: Туков А.Р., Власова И.В., Михайленко А.М., Зиятдинов М.Н. Показатели санитарной статистики как один из факторов учета профессиональной заболеваемости. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):42–48. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-42-48>

© Туков А. Р., Власова И. В., Михайленко А. М., Зиятдинов М. Н., 2023
© Tukov A. R., Vlasova I. V., Mikhaylenko A. M., Ziyatdinov M. N., 2023

Health statistics indicators as a factor in accounting for occupational morbidity

Alexander R. Tukov , Irina V. Vlasova, Alla M. Mikhaylenko, Marat N. Ziyatdinov

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

 atukov40@mail.ru

Abstract

Introduction When analyzing the risk of the impact of harmful factors on the health of employees, some researchers explain the low incidence of occupational diseases in Russia by errors in their detection during preventive examinations, lack of interest of employers and employees in the detection and registration of these diseases, and other reasons. At the same time, we did not find any works in the literature devoted to errors in coding of diagnoses of occupational diseases and their registration. **The purpose of the work** is to identify the cause of poor accounting of occupational diseases in Russia. **Materials and methods** The work was carried out on the basis of the Industrial Register of persons with occupational diseases. The registry was developed by the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center and has been in commercial operation since 2011. As of 31.12.2020, the register contains information about 2 300 patients with occupational diseases from among the employees of enterprises and organizations served by the health care institutions of FMBA of Russia. Directive documents on identification and registration of occupational diseases were analyzed. **Results and discussion** Analysis of the health of the working contingent and the subsequent creation of plans for medical and rehabilitation measures to reduce the incidence of occupational diseases among persons working at enterprises and organizations that are on dispensary registration in health care institutions of FMBA of Russia, requires knowledge of correct morbidity indicators about them. For this purpose, it is necessary to improve the registration of occupational diseases in Russia by switching to the diagnosis coding system adopted in the country's sanitary statistics, and to make appropriate changes in policy documents. **Conclusion** One of the reasons for errors in recording occupational diseases is the violation of classification principles in the Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia No 417n.

Keywords: occupational diseases, errors in recording diagnoses, information classification error, suggestions for correction of policy documents, sanitary statistics

For citation: Tukov AR, Vlasova IV, Mikhaylenko AM, Ziyatdinov MN. Health statistics indicators as a factor in accounting for occupational morbidity. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):42–48. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-42-48>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетов государственной политики является охрана труда и обеспечение безопасности на предприятиях работодателем и государством, предупреждение заболеваемости профессиональными болезнями, их ранее выявление и корректный учет, что во многом определяет экономический рост государства [1].

В государственном докладе Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека¹ сказано, что качество условий труда также определяет уровень здоровья работников, который является показателем, обуславливающим трудовые возможности страны.

Здоровый труд – это важная стратегия не только для обеспечения здоровья работников, но также для позитивного вклада в национальную экономику. В развитых странах здоровье работника рассматривается как неперемное условие качества про-

изводимой продукции: «больной производитель не может производить качественный товар» [2].

Низкое качество организации труда определяет высокий уровень профессиональной заболеваемости. Зарегистрированная заболеваемость профессиональными болезнями в стране не отражает заслуживающей доверия картины состояния здоровья населения. Часто фиксирование профессиональных заболеваний нарушается как со стороны работодателя, так и самого работника [3].

В стране официально регистрируют 20–30 новых случаев профессиональных заболеваний раком в год, тогда как считается, что реальные цифры должны быть выше и могут составлять 8–12 тысяч, принимая во внимание большое число канцерогенных производств².

Некоторые авторы указывают на заниженную официальную статистику, в частности, на недостаточный учет профессиональных заболеваний, вы-

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2020. 299 с.

² Бухтияров И.В. Реальная доля онкологических профзаболеваний в России – 8–12 тысяч новых случаев в год. <https://medvestnik.ru/content/news/Igor-Buhtiyarov-realnaya-dolya-onkologicheskikh-profzabolevanii-v-Rossii-8-12-tysyach-novyh-sluchaev-v-god.html>.

явленных впервые в отчетном году, что является результатом нежелания работодателя, работника и комиссии, осуществляющей медицинский осмотр, выявлять профессиональные заболевания. Этому способствует и несовершенство законодательной и нормативной базы. По данным литературы, выявляемость больных профессиональными заболеваниями при прохождении обязательных медицинских осмотров работников с вредными условиями труда может достигать 7,7 % (более 60 тыс. человек), что значительно выше показателей, регистрируемых в годовых статистических отчетах, которые составляют 9 000–12 000 диагнозов в год [4].

Министр труда и социальной защиты М. Топилин на Всероссийской неделе охраны труда в Сочи в 2018 г. высказал мнение, что статистика профессиональных заболеваний в России занижена в десятки раз. Система учета профессиональных больных выстроена так, что «не замечает» работника до тех пор, пока он тяжело не заболеет или не утратит работоспособность, при этом профессиональные заболевания не учитывают на ранней стадии³.

Сложности в выявлении и учете профессиональных заболеваний отмечаются во многих странах. Мексиканские исследователи полагают, что важно оценить текущий процесс выявления и регистрации профессиональных заболеваний, чтобы определить участки, которые нуждаются в усилении, гарантировать соблюдение правил, укрепить систему обучения и, что важно, развить руководящий потенциал органов санитарии и труда, осуществляющий свои координирующие и регулирующие функции [5].

В Бразилии также наблюдается расхождение между оценками воздействия профессиональных рисков на здоровье и официальной статистикой профессиональных заболеваний. Несмотря на новшества в официальных списках профессиональных заболеваний, в основном в период с 1999 по 2007 гг., их статистическая недооценка не изменилась. Документальный анализ представил элементы для выявления производства с неудовлетворительными условиями труда, научного невежества, действующего правопорядка и функционирования медико-административных структур, которые приводят к низкой выявляемости профессиональных заболеваний и их учета. Что касается недостатков информационных систем, то официальная статистика получает информацию из системы, логика которой не является санитарной. Недоучет с точки зрения признания профессиональных заболеваний поддерживается тремя столпами: научным невежеством, правовой системой и медико-административными образованиями, что подлежит исправлению и совершенствованию [6].

Авторы из Швейцарии считают, что вклад профессиональных заболеваний в глобальное бремя

болезней сильно недооценивается, в основном из-за нехватки данных о профессиональном воздействии. Авторы рекомендуют использовать стандартизированный вопросник, восстанавливающий профессиональную историю работника, чтобы обеспечить дальнейшую оценку индивидуального воздействия потенциальных профессиональных рисков. Однако такой подход лишает швейцарские регистры возможности обеспечивать свою эпидемиологическую миссию по надзору за профессиональными заболеваниями раком в Швейцарии, по которому национальная статистика остается ограниченной [7]. Китайские ученые, анализируя заболеваемость профессиональными болезнями опорно-двигательного аппарата, считают, что классификация и перечень профессиональных заболеваний имеют большое значение для проведения профилактики и борьбы с профессиональными заболеваниями, защиты прав и интересов работников.

Болезни, включенные в перечень профессиональных заболеваний, значительно отличаются в разных странах, непоследовательны и положения о конкретных патогенных факторах. При анализе перечней и характеристик профессиональных заболеваний в стране и за рубежом используется Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) в области гигиены труда. Для стандартизации профессиональных болезней предлагается ее пересмотр [8].

Причиной стабильно низкого уровня заболеваемости профессиональными болезнями в Санкт-Петербурге является их недостаточная выявляемость при периодических медицинских осмотрах [9].

Заболеваемость профессиональными болезнями в России в 2008 г. составила 15,2 на 100 000 населения, в то же время этот показатель в Швеции был равен 349,5, в Финляндии – 193,6, в Латвии – 139,3. Основной причиной этого несоответствия также считается недостаточное выявление профессиональных заболеваний. Кроме низкого качества периодических осмотров, причиной которого является их формальное проведение частными медицинскими организациями, незаинтересованность работодателей в случаях выявления профпатологии на их предприятиях, а также нежелание работников быть уволенными в случае установления профессионального заболевания. Решение данной проблемы может быть осуществлено только на законодательном уровне [10].

В России регистрируемые уровни профессиональной заболеваемости значительно ниже, чем в экономически развитых странах. По данным бюро трудовой статистики в США от несмертельных профессиональных заболеваний в 2014 г. пострадали 189,4 тыс. работников. Во Франции было зарегистрировано 51,452 тыс. новых случаев профзаболеваний, в Германии – 16,969 тыс. случаев, в Финляндии, где численность занятых со-

³ Бухтияров И.В. Профессиональные заболевания в РФ <https://getsiz.ru/professionalnye-zabolevaniya-v-rf.html>. (Дата обращения 10.04.2023).

ставляет около 3 млн. человек, зарегистрировано 4,338 тыс. случаев, в Австрии – 1,520 тыс. новых случаев профессиональных заболеваний и т.д. В России при среднесписочной численности работников 45 млн. человек и доле занятых во вредных и опасных условиях труда около 40 % ежегодно выявляется лишь 7–8 тыс. новых профессиональных заболеваний. Показатели заболеваемости профессиональными болезнями в России в 2014 г., рассчитанные на 10 тыс. занятых в экономике работников, были ниже по сравнению с европейскими показателями в 1,3–73,0 раза [2].

При этом снижается заболеваемость у трудоспособного населения, как с временной, так и со стойкой утратой трудоспособности от профессиональных болезней. Такое снижение на фоне роста смертности и инвалидности указывает на выявление этих заболеваний на поздних стадиях и запоздалое начало их лечения. Система здравоохранения населения в трудоспособном возрасте не выполняет своих задач [11].

В научной литературе имеются сообщения о недостатках в выявлении профессиональных болезней при профилактических медицинских осмотрах, их некачественном учете. До настоящего времени анализу ошибок статистического кодирования диагнозов профессиональных заболеваний не уделялось должного внимания. Обзор литературы показывает актуальность дальнейшего поиска причин низкой заболеваемости профессиональными болезнями работников предприятий России.

Цель работы – выявление причины некачественного учета профессиональных заболеваний в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использована база данных Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные заболе-

вания, разработанного ФМБЦ им. А.И. Бурназяна и функционирующего в отрасли с 2011 г. [12]. Данные о профессиональных болезнях вводят в регистр с Извещений об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене, поступающих из межрегиональных управлений ФМБА России.

На 31.12.2020 в регистре содержится информация о 2 300 больных профессиональными заболеваниями из числа работников предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России. Проведен анализ директивных документов по выявлению и учету профессиональных заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Часть работников при выявлении начальных признаков заболеваний, обусловленных нарушениями условий труда, отказываются от дообследования и постановки на учет в качестве больного профессиональным заболеванием. Профессиональные болезни часто регистрируют как общие заболевания, работникам запаздывают компенсации и необходимое раннее лечение. Профессиональные болезни не «маскируют», а, используя директивные документы, целенаправленно переводят в заболеваемость неспецифическими болезнями [13].

Действующая в настоящее время МКБ-10 в области гигиены труда⁴ имеет ошибочные положения, которые были перенесены в Российский директивный документ.

Рассмотрим эти ошибки на примере болезней, причинами которых стала хроническая интоксикация ирритантами, указанных в Приказе Минздравсоцразвития России № 417н.

Перечень профессиональных заболеваний

№	Перечень заболеваний, связанных с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов	Код заболевания по МКБ-10	Наименование вредного и (или) опасного производственного фактор	Код внешней причины по МКБ-10
1.16.2.	Хроническая интоксикация ирритантами (проявления: хронический конъюнктивит, хронический ринит, хронический фарингит, хронический ларингит, хронический токсико-пылевой необструктивный бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, токсический пневмосклероз, рубцовый кератит (помутнение роговицы), ирритантный контактный дерматит)	T65.8	Химические вещества, обладающие раздражающим действием (ирританты)	Y96

⁴ International Statistical Classification of Diseases and Health Problems (ICD-10) in Occupational Health Geneva 1999.

Хроническая интоксикация ирритантами может вызывать: хронический конъюнктивит (МКБ 10: H10.4), хронический ринит (МКБ 10: J31.0), хронический фарингит (МКБ 10: J31.2), хронический ларингит (МКБ 10: J37.0), хронический токсико-пылевой необструктивный бронхит (МКБ 10: J68.4), хроническую обструктивную болезнь легких (МКБ 10: J44.8), бронхиальную астму (МКБ 10: J45), токсический пневмосклероз (МКБ 10: J84.8), рубцовый кератит (помутнение роговицы) (МКБ 10: H17.8), ирритантный контактный дерматит (МКБ 10: L24).

У одного работника может быть выявлено несколько профессиональных заболеваний. Исходя из требований МКБ-10 в области гигиены труда, необходимо установить основной диагноз и закодировать его как первичный, а остальные – как вторичные. Здесь разработчики МКБ-10 не объясняют, почему требуется такое распределение диагнозов, более того в этом нет необходимости, так как все заболевания должны проходить лечение без учета того, является ли диагноз первичным или вторичным. Когда у больного выявлено несколько заболеваний, а врач не может ни одно из них признать ведущим, необходимо использовать код Т65.8 (Хроническая интоксикация ирритантами) в качестве основного диагноза, а остальные болезни следует учитывать как проявления этого диагноза. Применяя для шифрования двух и более диагнозов код Т65.8, мы грубо нарушаем принципы классификации, когда нельзя использовать один код для шифрования нескольких диагнозов. Подобная ошибка исключит возможность получить статистические данные о заболеваемости профессиональными болезнями, скрытыми под обобщенным кодом Т65.8.

Методы кодирования диагнозов в МКБ-10 в области гигиены труда были использованы в Приказе Минздравсоцразвития РФ №417н⁵, где появилось новое понятие в санитарной статистике, – «проявление» заболеваний, которое по МКБ-10 является самостоятельной болезнью с персональным кодом диагноза. В данном случае хроническая интоксикация ирритантами порождает: хронический конъюнктивит, хронический ринит, хронический фарингит, хронический ларингит, хронический токсико-пылевой необструктивный бронхит, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, токсический пневмосклероз, рубцовый кератит (помутнение роговицы), ирритантный контактный дерматит. При невозможности определения основного диагноза все эти заболевания шифруют кодом Т65.8, что неоправданно занижает заболеваемость профессиональными заболеваниями и, соответственно, повышает уровень неспецифической заболеваемости, что отрицательно сказывается на эпидемиологическом анализе материала.

ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению ряда авторов, низкая заболеваемость профессиональными болезнями в России связана с неудовлетворительным качеством профилактических осмотров, нежеланием фиксировать эти болезни, как работником, так и работодателем [3, 4, 9]. Однако, как нам представляется, это во многом связано с нарушением учета данной патологии. При профилактическом осмотре выявляют более 60 тыс. человек, а на учет ежегодно ставятся 9–12 тыс. случаев, то есть меньше в 5–6,7 раза [5]. Это, в какой-то мере, связано с ошибкой в Приказе Минздравсоцразвития РФ № 417н, когда в статистике учитывают вредные и (или) опасные производственные факторы возникновения профессиональных болезней, а не заболевания, обусловленные этими причинами, при этом несколько диагнозов шифруют одним кодом причинности. Такая форма учета вводит в заблуждение лиц, принимающих решение, и не способствует совершенствованию профпатологической службы. Данная работа является продолжением наших исследований качества учета лиц с профессиональными заболеваниями [14].

Кодирование информации с использованием Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2014 № 417н приводит к несоответствию требований к отчетности. Согласно Приказу ФМБА России от № 1125⁶ в форме 01С в таблице 15 должны находиться данные об учете лиц с болезнями, причинами которых стала хроническая интоксикация ирритантами: бронхиальная астма (профессиональная), хронический бронхит (профессиональный), конъюнктивит аллергический, хронические дерматиты и экземы, токсическая катаракта, другие последствия интоксикаций. Эти диагнозы не заносят в Извещение об установлении заключительного диагноза острого или хронического профессионального заболевания (отравления), его уточнении или отмене. Отчетные данные, полученные при таком методе кодирования диагнозов, показывают неоправданно низкую заболеваемость профессиональными болезнями, не позволяют руководителю принимать корректные управляющие решения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования показана еще одна причина низкой заболеваемости профессиональными болезнями. Требования Приказа Минздравсоцразвития России № 417н использовать один код, обозначающий причину заболевания, для шифрования нескольких диагнозов неправомерно. С одной стороны это понижает уровень профессиональной заболеваемости, а с другой – повышает уровень неспецифической заболеваемости. Подобный подход к кодировке диагнозов профессиональных заболеваний делает невозможным качественное проведение эпидемиологического анализа и принятия

⁵ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний». <http://base.garant.ru/70177874/#ixzz6seRNWt7P>.

⁶ Приказ Федерального медико-биологического агентства России от 31.12.2010 № 1125 «Об отчетности о медицинской помощи работникам обслуживаемых предприятий»

корректного решения по оптимизации профпатологической службы.

Необходимо устранить противоречия между требованиями к отчетности (Приказ ФМБА России № 1125) и учета диагноза (Приказ Минздравсоцразвития России № 417н) и перейти к учету отдельных «проявлений» как самостоятельных форм профессиональных болезней.

При учете профессиональных болезней в настоящее время невозможно проведение корректного сравнения с соответствующими показателями в других странах. Однако надо понимать, что для

перехода к достоверному уровню заболеваемости профессиональными болезнями в России необходимо «политическое» решение на уровне министерств и ведомств, в том числе: Минздрава РФ, Роспотребнадзора, Министерства труда и социальной защиты РФ, а также заинтересованное отношение Федерации независимых профсоюзов России.

Результаты исследования показали еще одну причину низкой заболеваемости профессиональными болезнями в Российской Федерации, вызванную нарушением санитарной статистики.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Funding source

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

Этическая экспертиза не требуется.

Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бухтияров И.В. Эпидемиологические и клинико-экспертные проблемы профессиональной инфекционной заболеваемости работников при оказании медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;61(1):4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>.
Bukhtiyarov IV. Epidemiological, clinical and expert problems of occupational infectious diseases of workers during medical care in COVID-19 pandemic. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2021;61(1):4–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-4-12>.
2. Лемешевская Е.П. Производственно обусловленные заболевания. Профессиональные заболевания. Профессиональная заболеваемость в Иркутской области. [Интернет-ресурс]. Lemeshevskaya EP. Work-related diseases. Occupational diseases. Occupational morbidity in the Irkutsk region. [Internet resource]. (In Russ.).
URL: https://www.ismu.baikal.ru/src/downloads/9b0ca6aa_4_kurs_4_lektsiya.pdf
3. Попова А.Ю. Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в Российской Федерации. *Медицина труда и экология человека*. 2015;3: 7–13.
Popova AY. Labor conditions and occupational morbidity in the Russian Federation. *Occupational Medicine and Human Ecology*. 2015;3: 7–13. (In Russ.).
4. Вадулина Н.В., Галлямов М.А., Девятова С.М. Профессиональная заболеваемость в России: проблемы и решения. *Безопасность техногенных и природных систем*. 2020;3:7–15.
Vadulina NV, Gallyamov MA, Devyatova SM. Occupational morbidity in Russia: problems and solutions. *Safety of Anthropogenic and Natural Systems*. 2020;3:7–15. (In Russ.).
5. Moreno-Torres LA, Ventura-Alfaro CE. Underreporting trends of occupational illnesses in Mexico. *J Occup Health*. 2018;60(1):85–88. <https://doi.org/10.1539/joh.17-0168-BR>.
6. Assunção AA. Social invisibility of occupational diseases in Brazil (1919–2019). *Cien Saude Colet*. 2022;27(4):1423–1433. <https://doi.org/10.1590/1413-8123202274.03632021>.
7. Plys E, Bovio N, Arveux P et al. Research on occupational diseases in the absence of occupational data: a mixed-method study among cancer registries of Western Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30127. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2022.w30127>.
8. Yan TL, Zhang CY, Zhu XJ et al. Comparative analysis of work-related musculoskeletal disorders catalogues. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2022;40(4):311–315. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20210126-00054>.

9. Башкетова Н.С., Волчкова О.В., Бобина М.О. Профессиональная заболеваемость в Санкт-Петербурге: уровни, динамика, актуальные проблемы. Актуальные вопросы медицины труда в Северо-Западном федеральном округе : сборник научных трудов региональной научно-практической конференции. 2018. С. 9–14.
Bashketova NS, Volchkova OV, Bobinova M.O. Occupational morbidity in St. Petersburg: levels, dynamics, current problems. Topical issues of occupational medicine in the Northwestern Federal District : Collection of scientific works of the regional scientific-practical conference. 2018: pp. 9–14. (In Russ.).
URL: <https://szgmu.ru/upload/files/2018/pdf>.
10. Атаманчук А.А., Кабанова Т.Г. Системные проблемы выявления профессиональных заболеваний в Российской Федерации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;9:25.
Atamantchuk AA, Kabanova TG. System problems of occupational diseases revealing in the Russian Federation. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2015;9:25 (In Russ.).
11. Бакумов П.А. Профессиональная патология как клиническая дисциплина. Пылевые заболевания легких. Волгоград : 2018. 26 с.
Bakumov P.A. Professional pathology as a clinical discipline. Dust-related lung diseases. Volgograd : 2018. 26 p.
12. Гурьев А.В., Туков А.Р. Разработка Отраслевого двухуровневого регистра лиц, имеющих профессиональные заболевания. Информационные технологии в практическом здравоохранении : материалы II научно-практической конференции, Ростов-на-Дону : 2016. С. 74–77.
Guryev AV, Tukov AR. Development of a two-level sectoral register of persons with occupational diseases. Information technologies in practical health care : Proceedings of the II scientific-practical conference. Rostov-na-Donu : 2016. pp. 74–77. (In Russ.).
13. Свистунова А.Ю., Терентьев В.В. Заболеваемость на производстве и мероприятия по предупреждению. *Молодой ученый*. 2017;11.3(145.3):51–53.
Svistunova AY, Terentyev VV. Occupational morbidity and prevention activities. *Young Scientist*. 2017;11.3(145.3):51–53. (In Russ.).
14. Туков А.Р. Нарушение медицинской статистики как одна из причин низкой заболеваемости профессиональными болезнями. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021;8:510–514.
Tukov AR. Violation of medical statistics as one of the reasons for the low incidence of occupational diseases. *Occupational Medicine and Industrial Ecology*. 2021;8:510–514. (In Russ.).

Сведения об авторах

А. Р. Туков

кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией отдела радиационной эпидемиологии, atukov40@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8305-8029>

И. В. Власова

эксперт-профпатолог центра профпатологии, i_v_vlasova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2602-3932>

А. М. Михайленко

инженер лаборатории отдела радиационной эпидемиологии, exim16alla@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-1133-2441>

М. Н. Зиятдинов

младший научный сотрудник отдела радиационной эпидемиологии, zidik@yandex.ru

Information about the authors

A. R. Tukov

PhD (Medicine), Head of Laboratory of the Radiation Epidemiology Department, atukov40@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8305-8029>

I. V. Vlasova

Occupational Pathology Expert at the Occupational Pathology Center, i_v_vlasova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2602-3932>

A. M. Mikhailenko

Laboratory Engineer of the Radiation Epidemiology Department, exim16alla@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-1133-2441>

M. N. Ziyatdinov

Junior Scientific Associate of the Radiation Epidemiology Department, zidik@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.04.2023;
одобрена после рецензирования 26.06.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 13.04.2023;
approved after reviewing 26.06.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Положительный опыт внедрения телемедицинских технологий в работу Екатеринбургского клинического перинатального центра

Мария Сергеевна Благодарева^{1✉}, Наталья Семеновна Брынза²,
Сергей Разумович Беломестнов³, Ольга Леонидовна Ксенофонтова⁴

^{1,4} Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия

^{1,2} Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

^{1,3} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ maria@blagodareva.info

Аннотация

Введение. Для оценки медицинской эффективности интеграции комплекса телемедицинских технологий (ТМТ) в систему медицинской помощи в случае угрозы и наступления преждевременных родов (ПР) проведен клинико-статистический анализ медицинской документации первого акушерского стационара Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ). **Цель работы** – оценить медицинскую эффективность интеграции комплекса ТМТ в систему медицинской помощи в случае угрозы и наступления преждевременных родов на примере ЕКПЦ (первый акушерский стационар). **Материалы и методы.** Для исследования отобрана медицинская документация по родам, наступившим преждевременно в срок от 22 до 36 недель и 6 дней беременности. Количество ПР составило 2 468 в период до внедрения телемедицинских технологий и 2 112 после внедрения телемедицинских технологий. Для оценки влияния внедрения ТМТ на состояние новорожденных, проанализирована частота рождения детей с экстремально низкой массой тела. Для оценки нормальности распределения применен критерий Колмогорова – Смирнова, для анализа различия между группами – критерий Краскала – Уолиса для К-независимых выборок. Проведен расчет средней арифметической, стандартной ошибки и среднего стандартного отклонения. Значимость различий сравниваемых средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента. **Результаты.** До внедрения ТМТ при сравнении удельного веса групп ПР по годам достоверной разницы не обнаружено, структура ПР в зависимости от срока гестации не менялась. После внедрения ТМТ также нет достоверной разницы в структуре ПР. Удельный вес встречаемости экстремально ранних ПР до внедрения ТМТ достоверно выше, чем после внедрения. Достоверно имеется уменьшение числа недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в период после внедрения по сравнению с периодом до внедрения ТМТ. **Обсуждение.** Использование внедренных в Свердловской области автоматизированных систем, являющихся приложениями для мобильного телефона или персонального компьютера, не требует финансовых вложений, связанных с приобретением беременными дополнительного дорогостоящего оборудования. Как и авторы ранних исследований, мы отмечаем удлинение срока гестации и снижение частоты рождения детей с экстремально низкой массой тела. **Заключение.** За 2016–2021 гг. произошло уменьшение частоты экстремально ранних ПР с 10,81 % до 7,13 % ($p = 0,012$), рост за счет увеличения срока гестации числа поздних ПР с 54,6 % до 60,1 % ($p = 0,027$). Количество детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, уменьшилось с 13,69 % до 8,36 % ($p \leq 0,001$). **Ключевые слова:** преждевременные роды, структура преждевременных родов, телемедицинские технологии, автоматизированные информационные системы

Для цитирования: Благодарева М.С., Брынза Н.С., Беломестнов С.Р., Ксенофонтова О.Л. Положительный опыт внедрения телемедицинских технологий в работу Екатеринбургского клинического перинатального центра. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):49–57. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-49-57>

Positive experience of introducing telemedicine technologies in the Ekaterinburg Clinical Perinatal Centre

Maria S. Blagodareva^{1✉}, Natal'ja S. Brynza², Sergey R. Belomestnov³, Olga L. Ksenofontova⁴

^{1,4} Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia

^{1,2} Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ maria@blagodareva.info

Abstract

Introduction A clinical and statistical analysis of the medical records of the first obstetric hospital of the Ekaterinburg Clinical Perinatal Centre (ECPC) was performed to assess the medical effectiveness of the integration of telemedicine technology (TMT) into the system of medical care in the case of threatened and preterm birth (PB). **The aim of the work** was to assess the medical effectiveness of integrating a range of telemedicine technologies into the system of medical care in the case of threatened and preterm birth as exemplified by the ECPC (First Obstetric Hospital). **Materials and methods** Preterm births between 22 and 36 weeks and 6 days of gestation were selected for the study. The number of PBs was 2,468 before the introduction of telemedicine technology and 2,112 after the introduction of telemedicine technology. The incidence of extremely low birth weight was analyzed to assess the impact of TMT implementation on neonatal outcomes. Criterion of Kolmogorov – Smirnov was applied to assess the normality of the distribution; to analyse the difference between groups – criterion of Kruskal – Wallis for K-independent samples. The arithmetic mean, standard error and standard deviation were calculated. Significance of differences between the averages was assessed using Student's t-test. **Results** Before the introduction of TMT, no significant difference was found in the proportion of PB groups between different years and the structure of PP did not change according to gestational age. After the introduction of TMT there was also no significant difference in the pattern of PB. The proportion of extremely early PB before TMT implementation was significantly higher than after implementation. There was a significant decrease in the number of preterm infants with extremely low birth weight after implementation compared with the period before TMT. **Discussion** The use of automated systems implemented in the Sverdlovsk region, which are applications for mobile phones or personal computers, does not require the financial investment associated with the purchase of additional expensive equipment by pregnant women. Like the authors of earlier studies, we note a prolongation of gestational age and a reduction in the frequency of extremely low birth weight babies. **Conclusion** The incidence of extremely early PB decreased from 10.81 % to 7.13 % ($p = 0.012$) during 2016–2021, the incidence of late PB increased from 54.6 % to 60.1 % ($p = 0.027$) due to increasing gestational age. The number of babies born with extremely low birth weight decreased from 13.69 % to 8.36 % ($p \leq 0.001$).

Keywords: preterm birth, structure of preterm birth, telemedicine technologies, automated information systems

For citation:

Blagodareva MS, Brynza NS, Belomestnov SR, Ksenofontova OL. Positive experience of introducing telemedicine technologies in the Ekaterinburg Clinical Perinatal Centre. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):49–57. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-49-57>

ВВЕДЕНИЕ

Функционирование современного общества невозможно представить без информационных технологий, проникающих во все сферы человеческой жизни. Интенсивно развиваясь, информационные технологии стали частью в том числе и достаточно консервативного сегмента деятельности, – медицинской отрасли.

Цифровая трансформация медицины включает внедрение компьютерных технологий в практику здравоохранения, способствуя повышению доступности получения медицинских

услуг населением^{1,2,3,4}. В формулировке Федерального закона от 29 июля 2017 г. № 242-ФЗ «О внесе-

¹ Паспорт национальной программы «Цифровая экономика Российской Федерации» [утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 г. №16]

² Паспорт национального проекта «Здравоохранение» [утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16]

³ Постановление Правительства Российской Федерации от 05.05.2018 г. № 555 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения»

⁴ Паспорт федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)» [утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16]

нии изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» (вступил в силу 1 января 2018 г.): телемедицинские технологии (ТМТ) – это информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента [1].

Отличительной чертой здравоохранения Российской Федерации является пристальное внимание к здоровью матери и ребенка [2]. Улучшение демографической ситуации в стране путем формирования условий для выполнения женщиной функции воспроизводства, рождения здорового ребенка с сохранением качества своего здоровья названо одной из приоритетных задач государства⁵, что влечет за собой необходимость построения скоординированной системы профилактики, своевременной диагностики и высококачественного лечения возможных осложнений течения беременности, родов и послеродового периода⁶ [3–5].

Для решения поставленных задач на территории Свердловской области с 2016 г. началось внедрение ТМТ, являющихся полезным инструментом повышения качества и эффективности медицинской помощи [6, 7]. Примером служит автоматизированная система «Региональный акушерский мониторинг» (АС «РАМ») [8], предназначенная для мониторинга беременных женщин в регионе от этапа постановки на диспансерный учет или первичного обращения в стационар до 42 дня после родоразрешения. В 2021 г. на законодательном уровне утверждена необходимость ее использования во всех акушерских медицинских организациях Свердловской области⁸. Еще одной информационной системой, внедренной на территории Свердловской области, является «АИСТ_СМАРТ»⁹, которая кроме

электронной истории болезни использует данные электронного дневника самоконтроля беременной. Внедрение системы «АИСТ_СМАРТ» в деятельность ЕКПЦ началось с апреля 2019 г. Кроме того, с начала 2019 г. на базе отделений третьего уровня оказания акушерской помощи, к которым относится ЕКПЦ, проводятся телемедицинские консультации¹⁰.

Внедрение систем «АИСТ_СМАРТ» и АС «РАМ» позволяет проводить своевременную маршрутизацию беременных в отделения соответствующего уровня оказания акушерско-гинекологической помощи, дистанционно следить за состоянием пациенток, проводить корректировку лечения с использованием технологий удаленной связи. Использование дневника беременной дает возможность врачам контролировать показатели здоровья пациентки и обеспечивать своевременную обратную связь, а также дистанционно предоставлять рекомендации по улучшению физического и психологического состояния беременных.

В структуре неонатальной смертности основное место (до 75 %) занимает смерть новорожденного, наступившая по причине преждевременных родов (ПР)¹¹ [9, 10], а дальнейшая инвалидизация у детей, родившихся недоношенными, достигает 40 % [11–18].

В Российской Федерации в 2019 г. доля детей с низкой массой тела составила 6,21 %¹² от всех живорожденных. Для формирования благоприятного прогноза развития новорожденного, кроме срока гестации, большое значение имеет масса тела при рождении, в связи с чем актуальной является оценка вклада ТМТ в повышение эффективности оказания медицинской помощи беременным при наступлении различных акушерских патологий, в частности в случае ПР [19].

Цель исследования – оценить медицинскую эффективность интеграции комплекса телемедицинских технологий в систему медицинской помощи в случае угрозы и наступления преждевременных родов на примере ЕКПЦ (первый акушерский стационар).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен клинико-статистический анализ медицинской документации, рассмотрено 15 148 случаев родов в ЕКПЦ в период до внедрения ТМТ (2016–2018 гг. и первые три месяца 2019 г.) и 12 436 родов после их внедрения (с апреля 2019 г. по 2021 г.). Для настоящего исследования были отобраны случаи родоразрешений, наступившие преждевременно, а именно в срок от 22 до 36 недель и 6 дней беременности. Количество ПР составило 2 468 в пе-

⁵ Указ Президента Российской Федерации от 29 мая 2017 года №240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/41954>.

⁶ Васильева Т.П., Малышкина А.И., Панова И.А., Астахов М.В., Черкашина Е.М., Рослов А.И. Автоматизированные программы «Мониторинг беременных» и «Мониторинг перинатальной смертности» как основа обеспечения регионализации перинатальной помощи. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, 2010; 6: 11. URL: http://www.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/Jurnal_6.pdf

⁷ Сайт МИАЦ Свердловской области URL: <https://www.miacso.ru/informatsionnye-sistemy/as-monitoring-beremennykh>

⁸ Приказ от 20.05.2021г. №1031-п Правительство Свердловской области Министерство здравоохранения Свердловской области (Минздрав Свердловской области) «О структуре и организации работы акушерских дистанционных консультативных центров на территории Свердловской области»

⁹ Сайт АС «Региональный акушерский мониторинг» АИСТ_СМАРТ URL: <https://incordmed.ru/smart/description>

¹⁰ Приказ Минздрава России от 01.02.2019 N 42 (ред. от 24.08.2020) "Об утверждении ведомственной целевой программы "Развитие фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины".

¹¹ Акушерство. Национальное руководство. 2-е издание. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. М.: 2019.

¹² Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: Стат. сб. 2019

риод до внедрения ТМТ и 2 112 в период после их внедрения в ЕКПЦ.

В ходе работы были использованы данные формы № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» по Свердловской области с 2016 по 2021 гг.

Статистическую обработку материалов проводили с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Office Excel 2019, а также «Статистического пакета для социальных наук» (Statistical Package for Social Science, SPSS). В ходе работы для оценки нормальности распределения был применен критерий Колмогорова – Смирнова, для анализа различия между группами – критерий Краскала – Уолиса для К-независимых выборок, проведен расчет средней арифметической, стандартной ошибки и среднего стандартного отклонения. Значимость различий сравниваемых средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента. Уровень значимости статистических показателей считался достоверным при $p \leq 0,05$, высоко достоверным при $p \leq 0,01$ и недостоверным при $p > 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии со сроком гестации¹³ наступившие в ЕКПЦ ПР были разделены на 4 группы: экстремально ранние роды (наступившие со сроком гестации 22–27 недель и 6 дней), ранние ПР (наступившие на 28–31 неделе и 6 дней беременности), ПР (наступившие на 32–33 недели и 6 дней беременности) и поздние ПР (произошедшие на 34–36 неделе и 6 днях беременности).

Первый акушерский стационар ЕКПЦ является медицинской организацией третьей А группы оказания акушерской помощи на территории Екатеринбурга, это означает, что с целью родоразрешения в ЕКПЦ направляют пациенток группы высокого риска. Данное обстоятельство делает нецелесообразным

оценку частоты наступления ПР в рассматриваемой медицинской организации, поэтому в ходе исследования была проведена оценка достоверности различия удельного веса каждой из четырех групп ПР от года к году внутри первого (2016–2018 гг. и первые три месяца 2019 г.) и второго (с 2019 по 2021 гг.) временного периода, а также удельного веса групп между этими периодами (табл. 1).

Учитывая нормальность распределения выборки, определение достоверности проводили с применением коэффициента Стьюдента. Различие между выборками признано достоверным на уровне $p \leq 0,05$.

В первом временном периоде до введения ТМТ при сравнении удельного веса групп ПР между разными годами достоверной разницы не обнаружено, что говорит о случайной разнице, структура ПР в зависимости от срока гестации не менялась. Аналогичный результат получен и для второго изучаемого временного периода, после внедрения ТМТ также нет достоверной разницы в структуре ПР. При этом при сравнении удельного веса групп ПР между двумя временными периодами, до внедрения ТМТ и после их внедрения, определена достоверная разница различий удельного веса наступления ПР для группы поздних ПР. Удельный вес ПР со сроком гестации 34–36 недель до внедрения ТМТ достоверно ниже, чем после их внедрения.

Удельный вес встречаемости экстремально ранних ПР до внедрения ТМТ достоверно выше, чем после внедрения. Исключение составляет 2019 г., что можно связать с большим различием объемов рассматриваемых групп пациенток (в группу до внедрения ТМТ вошла первая четверть года, в группу после внедрения ТМТ вошли остальные $\frac{3}{4}$ года), а также с тем, что данный год можно назвать переходным, поскольку он является годом начала внедрения программ акушерского мониторинга. В группах ранних ПР и ПР достоверных различий нет.

Таблица 1

Структура ПР с 2016 г. по 2021 г. в зависимости от срока гестации

Год	Количество и доля (%) ПР со сроком гестации 22-27,6 недель до и после внедрения ТМТ				
	2019 с ТМТ	2020	2021	2019 с ТМТ	2020
2016	79 (10,8)*	79 (10,8)*	79 (10,8)*	38 (7,1)*	54 (7,1)*
2017	73 (10,2)*	73 (10,2)*	73 (10,2)*	38 (7,1)*	54 (7,1)*
2018	86 (10,5)*	86 (10,5)*	86 (10,5)*	38 (7,1)*	54 (7,1)*
2019 до ТМТ	23 (11,4)	23 (11,4)	23 (11,4)	38 (7,1)	54 (7,1)
Год	Количество и доля (%) ПР со сроком гестации 28-31,6 недель до и после внедрения ТМТ				
	2019 с ТМТ	2020	2021	2019 с ТМТ	2020
2016	110 (15,0)	110 (15,0)	110 (15,0)	90 (16,8)	125 (16,4)
2017	113 (15,8)	113 (15,8)	113 (15,8)	90 (16,8)	125 (16,4)
2018	136 (16,6)	136 (16,6)	136 (16,6)	90 (16,8)	125 (16,4)
2019 до ТМТ	30 (14,8)	30 (14,8)	30 (14,8)	90 (16,8)	125 (16,4)

Год	Количество и доля (%) ПР со сроком гестации 32-33,6 недель до и после внедрения ТМТ		
	2019 с ТМТ	2020	2021
2016	93 (17,4) 143 (19,6)	137 (17,9) 143 (19,6)	157 (19,3) 143 (19,6)
2017	93 (17,4) 149 (20,9)	137 (17,9) 149 (20,9)	157 (19,3) 149 (20,9)
2018	93 (17,4) 157 (19,1)	137 (17,9) 157 (19,1)	157 (19,3) 157 (19,1)
2019 до ТМТ	93 (17,4) 40 (19,8)	137 (17,9) 40 (19,8)	157 (19,3) 40 (19,8)
Год	Количество и доля (%) ПР со сроком гестации 34-36,6 недель до и после внедрения ТМТ		
	2019 с ТМТ	2020	2021
2016	314 (58,7) 399 (54,6)	448 (58,6) 399 (54,6)	489 (60,1)* 399 (54,6)*
2017	314 (58,7)* 379 (53,1)*	448 (58,6)* 379 (53,1)*	489 (60,1)* 379 (53,1)*
2018	314 (58,7) 442 (53,8)	448 (58,6)* 442 (53,8)*	489 (60,1)* 442 (53,8)*
2019 до ТМТ	314 (58,7) 109 (54,0)	448 (58,6) 109 (54,0)	489 (60,1) 109 (54,0)

Примечание. * Различие достоверно, $p \leq 0,05$.

Для формирования благоприятного прогноза дальнейшего развития новорожденного, кроме срока гестации к моменту наступления родов, важен вес ребенка при рождении [20, 21]. В связи с этим была проведена оценка массы тела новорожденных при рождении в изучаемые временные периоды. На рис. 1. приведено абсолютное число новорожденных, родившихся преждевременно за 6 рассматриваемых лет в первом акушерском стационаре ЕКПЦ, а также число новорожденных с экстремально низкой массой тела, рожденных преждевременно.



Рис. 1. Абсолютное число преждевременно родившихся детей в первом акушерском стационаре ЕКПЦ с 2016 по 2021 гг.

На основании представленных данных определен удельный вес детей с экстремально низкой массой тела в общем числе недоношенных детей (табл. 2).

Таблица 2

Удельный вес детей с экстремально низкой массой тела в общем числе недоношенных детей с 2016 по 2021 гг.

Год	Доля детей с экстремально низкой массой тела в общем числе детей, родившихся недоношенными (%)		
	2019 с ТМТ	2020	2021
2016	10,94	9,18*	8,36*
	13,69	13,69*	13,69*
2017	10,94	9,18	8,34*
	11,11	11,11	11,11*
2018	10,94	9,18*	8,34*
	12,46	12,46*	12,46*
2019 до ТМТ	10,94	9,18	8,34
	12,02	12,02	12,02

Примечание. * Различие достоверно, $p \leq 0,05$.

При изучении массы тела детей определено, что достоверно имеется уменьшение числа недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в период после внедрения ТМТ по сравнению с периодом до их внедрения.

Внедрение ТМТ на территории Свердловской области направлено на обеспечение дифференциального подхода формирования групп перинатального риска и обеспечение своевременного перевода беременных высокого перинатального риска в отделения соответствующего уровня оказания медицинской помощи. Данные о частоте наступления ПР в перинатальных центрах, являющихся подразделениями третьего уровня оказания акушерско-гинекологической помощи, представлены на рис. 2.



Рис. 2. Частота наступления преждевременных родов в перинатальных центрах

В период после внедрения ТМТ (с 2019 г.) отмечается рост числа ПР в отделениях третьего уровня, что говорит об осуществлении наиболее тяжелых родовразрешений в подготовленных учреждениях и свидетельствует об эффективности работ внедренных ТМТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые исследования, изучавшие эффективность применения ТМТ при ведении беременности, датируются серединой 90-х годов прошлого века [22–25]. Они основывались на удаленном мониторинге активности матки по средствам телекоммуникации. Более поздние исследования рассматривали опыт применения телеметрического трансабдоминального мониторинга ЭКГ плода [26, 27] и самостоятельный эндовлагинальный телемониторинг [28]. Авторы приведенных исследований указывают на то, что применение рассмотренных ими ТМТ способствовало пролонгации беременности и снижению рождения детей с экстремально низкой массой тела по сравнению с контрольной группой, в которую были включены женщины, не получавшие медицинскую помощь с применением ТМТ.

Авторы обзора, опубликованного в 2017 г., отмечают, что быстрый технический прогресс, наблюдаемый последние десятилетия, несомненно, будет влиять на возможность применения новых технологий [29]. В нашей работе рассмотрены технологии, внедрение которых было не возможно ни в 90-х, ни в начале 2000-х годов.

Бурное развитие сети интернет, повсеместное внедрение смартфонов позволили разработать и внедрить ТМТ, включающие дистанционный дневник беременной, возможность получения удаленных консультаций, напоминания о приемах и анализах, электронные медицинские карты.

Результаты внедрения дистанционного дневника беременной были рассмотрены в исследовании, посвященном ведению беременных с гестационным сахарным диабетом [30], авторы которого получили положительные результаты: применение дневника беременной способствовало снижению риска кесарева сечения, гипертензии, вызванной беременностью, преэклампсии, преждевременного разрыва плодных оболочек и ПР.

Внедрение рассмотренных нами ТМТ не требует финансовых вложений, связанных с приобретением

беременными дополнительного дорогостоящего оборудования, поскольку мобильные приложения устанавливаются на уже имеющийся у пациентки смартфон либо персональный компьютер. Как и авторы ранних исследований, мы отмечаем удлинение срока гестации

и снижение частоты рождения детей с экстремально низкой массой тела.

Мы, наряду с другими авторами, отмечаем увеличение частоты наступления ПР в отделениях третьего уровня оказания акушерско-гинекологической помощи в результате внедрения ТМТ, что подтверждает вклад ТМТ в усовершенствование маршрутизации беременных [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение новых телемедицинских технологий в работу ЕКПЦ с 2019 г. привело к изменению структуры ПР в зависимости от срока гестации. Произошло уменьшение уровня экстремально ранних ПР с 10,81 % в 2016 г. до 7,13 % в 2021 г. ($p = 0,012$), значимой разницы в ча-

стотах ранних ПР и ПР за исследуемые периоды нет. Выросло число поздних ПР с 54,6 % в 2016 г. до 60,1 % случаев в 2021 г. ($p = 0,027$) за счет увеличения срока гестации, а значит переходом родов из группы экстремально ранних в группу ранних, ПР и даже поздних ПР.

При оценке состояния новорожденных при ПР в ЕКПЦ отмечается уменьшение рождения детей с экстремально низкой массой тела с 13,69 % (112 случаев) в 2016 г. до 8,36 % (77 случаев) в 2021 г. ($p \leq 0,001$).

Рассмотрение частоты наступления ПР в отделениях третьего уровня акушерско-гинекологической помощи Свердловской области показало положительный вклад ТМТ в организацию маршрутизации беременных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации.

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

The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Благодарева М.С., Григорьев И.В., Мартиросян С.В. Правовое регулирование оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий нормативными актами Российской Федерации. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(5):138–149. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-138-149>.
Blagodareva MS, Grigorev IV, Martirosjan SV. Legal regulation of medical care with the use of telemedical technologies by regulatory acts of the Russian Federation. *Ural Medical Journal*. 2022;21(5):138–149. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-138-149>.
2. Шмидт А.А., Харкевич О.Н. Современное состояние и перспективы совершенствования акушерско-гинекологической помощи в вооруженных силах российской федерации. *Фундаментальные проблемы медицины*. 2019;1:3–12.
Schmidt AA, Kharkevich ON. Current state and prospects for improving obstetric and gynaecological care in the armed forces of the Russian Federation. *Fundamental Problems of Medicine*. 2019;1:3–12. (In Russ.).
3. Таранов Ю.А., Борзых В.Э. Разработка модуля «Мониторинг» АСУ перинатальным центром. *Современные наукоемкие технологии*. 2013;1:105–106.
Taranov YuA, Borzih VE. Development of the “Monitoring” module of the Perinatal Centre's ASU. *Modern Knowledge-intensive Technologies*. 2013;1:105–106. (In Russ.).
4. Курбанисмаилов Р.Б., Наркевич А.Н., Евминенко С.А. с соавт. Система перинатального мониторинга в красноярском крае. *Менеджер здравоохранения*. 2019;10:24–30.
Kurbanismailov RB, Narkevich AN, Evminenko SA et al. Perinatal monitoring system in the Krasnoyarsk region. *Health Care Manager*. 2019;10:24–30. (In Russ.).
5. Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Решетникова Ю.С. Анализ архитектурно-планировочных решений систем визуализации медицинских организаций. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(4):60–66. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-60-66>.
Kurmangulov AA, Brynza NS, Reshetnikova JuS. Analysis of architectural and planning solutions for visualization systems of medical organizations. *Ural Medical Journal*. 2021;20(4):60–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-60-66>.
6. Позднякова М.А., Варшавер И.М., Пасина О.Б. Организация родовспоможения беременным высокого риска с применением информационной технологии. *Журнал МедиАль*. 2012;2(5):7–12.
Pozdnjakova MA, Varshaver IM, Pasina OB. Organising obstetric care for high-risk pregnant women using information technology. *MediAl Journal*. 2012;2(5):7–12. (In Russ.).

7. Старокожева Н.А., Мазуренко Л.Н., Бригадирова В.Ю., Чернышева Ю.С. Направления работы дистанционного акушерского консультативного центра Воронежской области. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017;20(1):149–154.
Starokozheva NA, Mazurenko LN, Brigadirova VJu, Chernysheva JuS. Areas of work of the Voronezh Obstetric Counselling Centre. *Applied Information Aspects of Medicine*. 2017;20(1):149–154. (In Russ.).
8. Зильбер Н.А., Анкудинов Н.О. Региональный акушерский мониторинг: инновационный инструмент управления кластером родовспоможения. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2019;1:3–7.
Zilber NA, Ankudinov NO. Regional obstetric monitoring: an innovative tool for cluster management of obstetric care. *Journal of Telemedicine and eHealth*. 2019;1:3–7. (In Russ.).
9. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В. с соавт. Преждевременные роды – нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):27–37.
Radzinskii VE, Orazmuradov AA, Savenkova IV et al. Premature birth – an unsolved problem of the 21st century. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):27–37. (In Russ.).
10. Wagner Ph, Sonek J, Mayr S et al. Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24+0 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:121–126. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.018>.
11. Соколовская Т.А., Ступак В.С., Меньшикова Л.И., Постоев В.А. Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации. *Экология человека*. 2021;5:20–27. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-5-20-27>.
Sokolovskaya TA, Stupak VS, Menshikova LI, Postoev VA. Morbidity and causes of mortality in premature and full-term infants in the Russian Federation. *Human Ecology*. 2021;5:20–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-5-20-27>.
12. Некрасова Н.В., Федянина Е.А., Плотникова О.А. Медико-социальные аспекты инвалидности у недоношенных детей. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2013;4:15–17.
Nekrasova NV, Fedyanina EA, Plotnikova OA. Medico-social aspects of disability in premature babies. *Medical and Social Expertise and Rehabilitation*. 2013;4:15–17. (In Russ.).
13. Hanley GE, Janssen PA. Ethnicity-specific birthweight distributions improve identification of term newborns at risk for short-term morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):428.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.06.042>.
14. Puia-Dumitrescu M, Sullivan LN, Tanaka D et al. Survival, morbidities, and developmental outcomes among low birth weight infants with congenital heart defects. *Am J Perinatol*. 2021;38(13):1366–1372. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712964>.
15. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(3):153–160. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.006>.
16. Мочалова М.Н., Мудров В.А. Перинатальная смертность: пути снижения и профилактика на современном этапе. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;3:46–55.
Mochalova M, Mudrov V. Perinatal mortality: ways to reduce and prevent at the present stage. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2018;3:46–55. (In Russ.).
17. Vos AA, van Voorst SF, Steegers EA, Denktas S. Analysis of policy towards improvement of perinatal mortality in the Netherlands (2004–2011). *Soc Sci Med*. 2016;157:156–164. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.01.032>.
18. Гнедко Т.В. Технологии выхаживания недоношенных детей: индикаторы эффективности внедрения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(3):102–109.
Gnedko TV. Nursing technologies for premature infants: performance indicators. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(3):102–109. (In Russ.).
19. Мызрова К.А., Туганова Э.А. Цифровизация здравоохранения как перспективное направление развития Российской Федерации. *Вопросы инновационной экономики*. 2018;8(3):479–486.
Myzrova KA, Tuganova EA. Digitalisation of healthcare as a promising direction for the development of the Russian Federation. *Issues of Innovation Economy*. 2018;8(3):479–486. (In Russ.).
20. Самсонова А.И., Ребкова А.А., Коваленко Е.В. К проблеме прогноза недоношенных детей. *Главврач*. 2019;12:43–46. <https://doi.org/10.33920/med-03-1911-04>.
Samsonova AI, Rebkova AA, Kovalenko EV. Towards the prognosis of premature babies. *Chief Physician*. 2019;12:43–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-03-1911-04>.
21. Прилуцкая В.А. Новорожденные дети с низкой массой тела: удельный вес, структура и динамика заболеваемости. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2022;12:465–478.
Priluckaya VA. Low birth weight infants: prevalence, structure and dynamics of morbidity. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2022;12:465–478. (In Russ.).
22. Wapner RJ, Cotton DB, Artal R et al. A randomized multicenter trial assessing a home uterine activity monitoring device used in the absence of daily nursing contact. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(3):1026–1034. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90038-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90038-1).

23. Corwin MJ, Mou SM, Sunderji SG et al. Multicenter randomized clinical trial of home uterine activity monitoring: pregnancy outcomes for all women randomized. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1281–1285. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70041-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70041-8).
24. Morrison J, Bergauer NK, Jacques D et al. Telemedicine: cost-effective management of high-risk pregnancy. *Manag Care.* 2001;10(11):42–46,48–49.
25. Brown HL, Britton KA, Brizendine EJ et al. A randomized comparison of home uterine activity monitoring in the outpatient management of women treated for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):798–805. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70650-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70650-2).
26. Rauf Z, O'Brien E, Stampalija T et al. Home labour induction with retrievable prostaglandin pessary and continuous telemetric trans-abdominal fetal ECG monitoring. *PLoS One.* 2011;6(11):e28129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028129>.
27. Kuleva M, Salomon LJ, Benoist G et al. The value of daily fetal heart rate home monitoring in addition to serial ultrasound examinations in pregnancies complicated by fetal gastroschisis. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):789–796. <https://doi.org/10.1002/pd.3903>.
28. Gerris J, Geril A, De Sutter P. Patient acceptance of self-operated endovaginal telemonitoring (SOET): proof of concept. *Facts Views Vis Obgyn.* 2009;1(3):161–170.
29. Lanssens D, Vandenberk T, Thijs IM et al. Effectiveness of telemonitoring in obstetrics: scoping review. *J Med Internet Res.* 2017;19(9):e327. <https://doi.org/10.2196/jmir.7266>.
30. Xie W, Dai P, Qin Y et al. Effectiveness of telemedicine for pregnant women with gestational diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 32 randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02892-1>.

Сведения об авторах

М. С. Благодарева

врач-статистик отдела статистики,
maria@blagodareva.info,
orcid.org/0000-0003-0640-210X

Н. С. Брынза

доктор медицинских наук, доцент, заведующий
 кафедрой общественного здоровья и
 здравоохранения,
BrynzaNS@tyumsmu.ru,
orcid.org/0000-0001-5985-1780

С. Р. Беломестнов

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
 акушерства и гинекологии, трансфузиологии,
beldoctor@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-4031-4907

О. Л. Ксенофонтowa

кандидат медицинских наук, главный врач,
mail@ekpc-info.ru

Статья поступила в редакцию 13.04.2023;
 одобрена после рецензирования 09.06.2023;
 принята к публикации 08.09.2023.

Information about the authors

M. S. Blagodareva

Statistician of the Department of Statistics,
maria@blagodareva.info,
orcid.org/0000-0003-0640-210X

N. S. Brynza

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor,
 Head of the Department of Public Health and
 Healthcare,
BrynzaNS@tyumsmu.ru,
orcid.org/0000-0001-5985-1780

S. R. Belomestnov

- PhD (Medicine), Associate Professor, Department of
 Obstetrics and Gynecology, Transfusiology,
beldoctor@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-4031-4907

O. L. Ksenofontova

PhD (Medicine), Chief physician,
mail@ekpc-info.ru

The article was submitted 13.04.2023;
 approved after reviewing 09.06.2023;
 accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):58–65
Ural Medical Journal. 2023;22(5):58–65

Научная статья
УДК 616-036.22:616-002.5
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-58-65>

Прогнозирование тенденций эпидемической ситуации по туберкулезу с применением имитационной динамической модели

Игорь Анатольевич Черняев^{1✉}, Андрей Игоревич Цветков², Юрий Петрович Чугаев³,
Павел Федорович Чернавин⁴

¹⁻³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Уральский Федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия
✉ obluborg@yandex.ru

Аннотация

Введение. В Свердловской области сохраняется высокий уровень распространенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза, что влияет на результативность противотуберкулезных мероприятий. Новая коронавирусная инфекция в течение ряда лет заставляет перераспределять ограниченные ресурсы здравоохранения субъекта Российской Федерации. Это определяет необходимость разработки научно-обоснованных методов анализа и прогнозирования развития эпидемического процесса при туберкулезной инфекции в регионе. **Цель работы** – научное обоснование метода прогнозирования эпидемической ситуации по туберкулезу на территории субъекта с множеством муниципальных образований с построением математических моделей и применением искусственного интеллекта. **Материалы и методы.** Исходным материалом для исследования послужили статистические данные, полученные в период 2007–2012 гг. из официальных форм государственной статистической отчетности: форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом», форма 089-у/туб, данные Федерального регистра больных туберкулезом, полицейских регистров учета больных туберкулезом учреждений здравоохранения Свердловской области. Обработка информации проводилась с применением MS Excel, составлены комплексные аналитические таблицы абсолютных значений и эпидемиологических коэффициентов. С применением технологии искусственного интеллекта разработана математическая имитационная динамическая модель эпидемической ситуации по туберкулезу на уровне региона и в разрезе 63 муниципальных образований Свердловской области. **Результаты.** Сравнение прогнозных значений, сделанных в 2017 г., с фактическими значениями 2018–2021 гг. выявило достоверное совпадение тенденции движения эпидемиологических показателей туберкулеза в регионе, максимальное отклонение составило не более 14,8 %. **Обсуждение.** Предложенная динамическая модель позволила выявить, достоверно рассчитать и графически отобразить тенденции движения значений изучаемых характеристик эпидемического процесса туберкулеза, несмотря на незначительное расхождение фактических и прогнозных значений. **Заключение.** Результаты прогноза, полученные с помощью имитационной динамической модели, могут быть использованы в практике при оперативном планировании ресурсов для реализации мероприятий по противодействию распространению туберкулеза на региональном уровне.

Ключевые слова: машинное обучение, искусственный интеллект, туберкулез, эпидемическая ситуация, прогнозирование эпидемического процесса

Для цитирования: Черняев И.А., Цветков А.И., Чугаев Ю.П., Чернавин П.Ф. Прогнозирование тенденций эпидемической ситуации по туберкулезу с применением имитационной динамической модели. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):58–65. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-58-65>

© Черняев И. А., Цветков А. И., Чугаев Ю. П., Чернавин П. Ф., 2023
© Cherniaev I. A., Tsvetkov A. I., Chugaev Yu. P., Chernavin P. F., 2023

Forecasting trends in the tuberculosis epidemic situation using a simulation dynamic model

Igor A. Cherniaev^{1✉}, Andrey I. Tsvetkov², Yuriy P. Chugaev³, Pavel F. Chernavin⁴

¹⁻³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁴ Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

✉ obltuborg@yandex.ru

Abstract

Introduction Sverdlovsk region still has a high prevalence of HIV infection and tuberculosis, which affects the effectiveness of anti-tuberculosis measures. The new coronavirus infection for a number of years makes it necessary to redistribute the limited health care resources of the subject of the Russian Federation. This determines the need to develop science-based methods for analyzing and forecasting the development of the epidemic process in tuberculosis infection in the region. **The aim of the work** is to scientifically substantiate the method of forecasting the epidemic situation of tuberculosis on the territory of the subject with a set of municipalities with the construction of mathematical models and application of artificial intelligence. **Materials and methods** The source material for the study was statistical data obtained in 2007–2012 from state statistical reporting forms: Form No. 8 “Information about diseases with active tuberculosis”, Form No. 33 “Information about tuberculosis patients”, Forms 089-u/tub, data from the Federal Register of Tuberculosis Patients, police registers of tuberculosis patients in health care institutions of Sverdlovsk region. Information processing was carried out using MS Excel, complex analytical tables of absolute values and epidemiological coefficients were compiled. Using artificial intelligence technology, a mathematical simulation dynamic model of the tuberculosis epidemic situation at the regional level and in the context of 63 municipalities of the Sverdlovsk region was developed. **Results** Comparison of the forecast values made in 2017 with the actual values of 2018–2021 revealed a reliable coincidence of the trend of movement of tuberculosis epidemiological indicators in the region, the maximum deviation was no more than 14.8 %. **Discussion** The proposed dynamic model made it possible to identify, reliably calculate and graphically display trends in the movement of the values of the studied characteristics of the tuberculosis epidemic process, despite the insignificant discrepancy between actual and forecast values. **Conclusion** The forecast results obtained using the simulation dynamic model can be used in practice for operational resource planning of resources for the implementation of measures to counter the spread of tuberculosis at the regional level.

Keywords: machine learning, artificial intelligence, tuberculosis, epidemic situation, forecasting of epidemic process

For citation:

Cherniaev IA, Tsvetkov AI, Chugaev YuP, Chernavin PF. Forecasting trends in the tuberculosis epidemic situation using a simulation dynamic model. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):58–65. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-58-65>

ВВЕДЕНИЕ

Проводимые в течение ряда лет противотуберкулезные мероприятия вывели нашу страну из списка территорий с наибольшим бременем туберкулеза, но Российская Федерация остается в числе стран с высокой распространенностью туберкулеза с различными вариантами лекарственной устойчивости возбудителя. В Свердловской области, на территории которой выполнялось данное исследование, сохраняется высокий уровень распространенности ВИЧ-инфекции, что мнению как экспертов Всемирной организации здравоохранения, так и отечественных исследователей, существенно влияет на результативность противотуберкулезных программ [1–4]. Как следует из «Общенационального плана действий, обеспечивающих восстановление занятости и доходов населения, рост экономики и долгосрочные структурные

изменения в экономике»¹, новая коронавирусная инфекция в течение ряда лет заставляет перераспределять и так достаточно ограниченные ресурсные возможности здравоохранения субъекта РФ. Все вышеизложенное определяет необходимость разработки научно-обоснованных методов анализа и прогнозирования развития эпидемического процесса при туберкулезной инфекции в регионе.

Переход отечественного здравоохранения на платформу доказательной медицины потребовал конкретности описания происходящих эпидемиологических процессов, что стало возможным благодаря цифровой трансформации формализации событий в рамках Единой государственной информационной системы здравоохранения и внедрением технологий, получивших название «искусствен-

¹ Одобрен Правительством РФ 23.09.2020, протокол № 36, раздел VII, № П 13-60855 от 02.10.2020.

ный интеллект». Математические модели анализа эпидемических ситуаций, имея полувековую историю, послужили предтечей к разработке новых математических решений контроля над движением эпидемиологических коэффициентов и выходу на технологии прогнозирования развития эпидемического процесса [5–9], чему не в малой степени способствовали обобщающие работы К.К. Авилова и А.А. Романюхи [10]. Дебютом настоящего исследования явилось моделирование эпидемической ситуации по туберкулезу за 2007–2017 гг. в крупном промышленном регионе Среднего Урала по рекомендациям М.В. Шиловой², И.М. Сон с соавт.³, О.Б. Нечаевой с соавт.⁴, выявившее, что на территории действуют разнонаправленные тенденции развития эпидемиологических коэффициентов по туберкулезу. Однако при углубленном дисперсионном анализе нами было установлено, что в области действует единый эпидемиологический процесс, позволяющий выделить типовые ситуации и разработать универсальные варианты преодоления неблагоприятных тенденций.

Цель работы – научное обоснование метода прогнозирования эпидемической ситуации по туберкулезу на территории субъекта с множеством муниципальных образований с построением математических моделей и применением искусственного интеллекта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Необходимость научно-обоснованного прогноза эпидемической ситуации по туберкулезу в Свердловской области до 2030 г. привела к разработке авторского проекта. Модель эпидемического процесса была построена на основании данных государственной статистической отчетности (форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»⁵, форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом»⁶, форма 089-у/туб⁷, данные Федерального регистра больных туберкулезом⁸, полицейские регистры учета больных туберкулезом учреждений здравоохранения Свердловской области) за период 2007–2012 гг.

² Шилова М. В. Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу: метод. рекомендации / НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова; М., 2007. – 56 с. (утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Г.Г.Онищенко от 11 июня 2007 г. № 0100/5973-07-34.

³ Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений (Пособие для врачей) Москва: ЦНИИОИЗ, - 2009. – 56 с.

⁴ Нечаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В. Индикативное сопровождение организации противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2014 г. 32 с.

⁵ Утверждена приказом Росстата от 31 декабря 2010 г. № 483.

⁶ Утверждена приказом Росстата от 28.01.2009 № 12 (ред. от 20.01.2017).

⁷ Утверждена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 августа 2003 г. № 410.

⁸ Утвержден Постановлением Правительства Российской Федерации от 08.04.2017. № 426.

На основании полученной информации с применением MS Excel составлены комплексные аналитические таблицы абсолютных значений и эпидемиологических коэффициентов по переменным в разрезе 63 муниципальных образований Свердловской области и региона в целом. Для повышения точности прогноза учитывали дополнительные управляемые параметры, а работу с моделью управления параметрами осуществляли через определение абсолютных темпов их прироста к уровню предыдущего к последующему году (цепной темп прироста), что было правомерным, так как формирование темпов изменения параметров имеет долгосрочный характер и формируется комплексом мероприятий, проводимых на протяжении многих лет.

Основные управляемые параметры модели включали: долю лиц с клиническим излечением, количество и долю больных активным туберкулезом бактериовыделителей в контингентах, долю впервые выявленных больных (в/в) с МБТ+, количество больных туберкулезом бактериовыделителей (ТБ МБТ+), количество больных туберкулезом без бактериовыделения (ТБ МБТ-), коэффициент контактности с больными ТБ МБТ+; коэффициент контактности с больными ТБ МБТ – долю впервые выявленных больных с МБТ, коэффициенты смертности и летальности. Дополнительные управляемые параметры модели включали: число рецидивов, число лиц заболевших туберкулезом из состоящих в контакте с больными туберкулезом бактериовыделителями (ТБ МБТ+), количество заболевших ТБ из числа лиц, состоящих в контакте с больными туберкулезом без бактериовыделения (ТБ МБТ-), смертность и летальность больных туберкулезом от других причин и прочее. Дополнительные параметры являлись условно постоянными величинами для каждого муниципального образования, оказывали слабое влияние на тенденции в целом и в математической записи они объединены как единая переменная.

В модели использованы семь качественных показателей, от значений которых зависело, увеличится или нет количество активных больных в следующем периоде по сравнению с предыдущим. Для оценки ситуации в целом было целесообразно иметь единый коэффициент, совокупно оценивающий качественные изменения, он был введен под условным наименованием коэффициент общей динамики (КОД). Например, если КОД принимал значение менее 1, то количество больных активным туберкулезом уменьшается, если более 1 – увеличивается. Каждый из качественных параметров влияет на развитие эпидемической ситуации и позволяет вычислить, каким должно быть значение каждого из них при фиксации других, чтобы значение КОД было менее единицы. В данном виде модель описывает развитие ситуации. Результаты прогноза, сделанные с применением системы глубокого обучения искусственного интеллекта, содержательно интерпретируемы и вполне подходят для приблизительных вычислений.

На основании имеющихся данных были рассчитаны 16 параметров развития эпидемической ситуации по туберкулезу до 2030 г. для всех районов области и региона в целом. Для проверки релевантности модели в 2022 г. авторы сопоставили расчетные значения модели (прогноз) с фактическими значениями для периода 2018–2021 гг., зарегистрированными в отчетных формах государственного статистического наблюдения, упомянутых в начале данного раздела.

Для определения статистической достоверности различий рассчитывали коэффициент Стьюдента [11]. Точность прогноза способна оказывать влияние на качество принятых решений [12]. Проверен уровень достоверности модели для каждого прогнозируемого периода путем расчета показателя наглядности, то есть соотношения фактических значений с прогнозируемыми, определены показатели точности прогноза, рассчитана средняя абсолютная процентная ошибка (Mean Absolute Percentage Error – MAPE) по формуле (1) [13]

$$MAPE = \frac{1}{h} * \sum_{j=1}^h \frac{|e_{T+j}|}{y_{T+j}} \quad (1)$$

Оценена достоверность через коэффициент симметричной средней абсолютной процентной ошибки (Symmetric MAPE – SMAPE) по формуле,

предложенной S. Makridakis и M. Hibon [14] с учетом возможностей и ограничений метода [15].

Применена оценка через среднее квадратичное отклонение (SD) по формуле (2) [16, 17]:

$$SD = \sqrt{\frac{1}{N} * \sum_{t=1}^N (y(t) - ME)^2} \quad (2)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки качества прогноза с применением метода приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты оценки качества прогноза

Наименование	Прогноз			Общий показатель за 2019–2021 гг.
	2019	2020	2021	
MAPE, %	13,14	15,14	14,87	14,38
SMAPE, %	13,54	15,24	15,68	14,82
SD, %	16,08	17,76	20,52	18,12

При графическом сравнительном анализе результатов имитационной динамической модели эпидемического процесса отчетливо различимо незначительное расхождение прогнозируемой тенденции со значениями, фактически зарегистрированными в период 2017–2021 гг. (рис. 1).

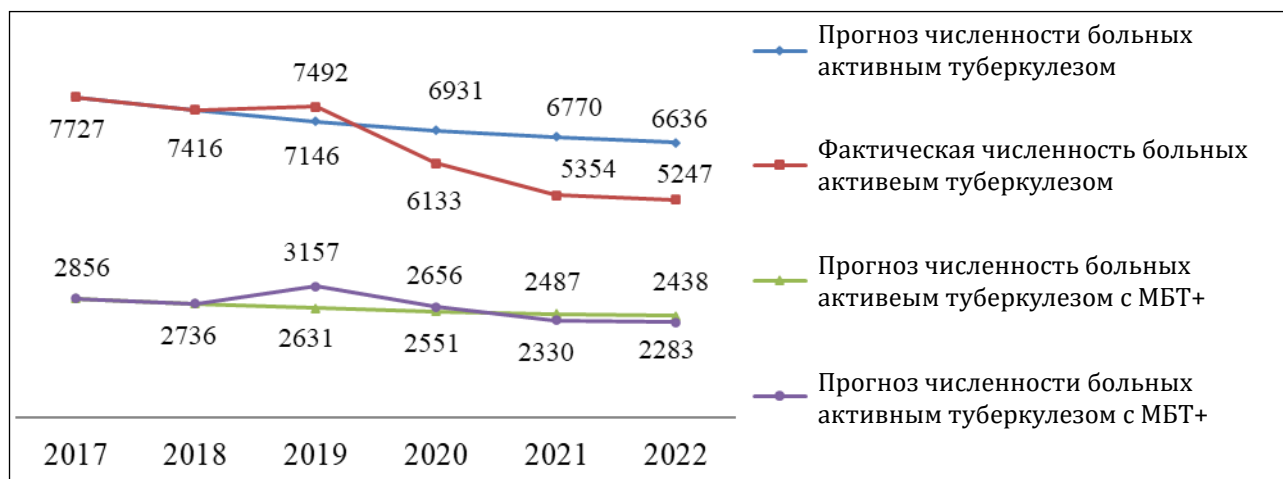


Рис. 1. Численность больных туберкулезом: сопоставление прогнозируемой тенденции, полученными в имитационной динамической модели со значениями, фактически зарегистрированными в период 2017–2021 гг., абсолютные значения

ОБСУЖДЕНИЕ

Активное применение математического моделирования эпидемических процессов инфекционных заболеваний относится к началу XX века [18, 19], в том числе в отечественной практике математическое моделирование процессов инфекционной патологии с использованием ЭВМ применяется с начала 1970-х гг. [20]. Большинство моделей распространения инфекционных заболеваний, вызванных бактериями и вирусами, выстраивались на феноменологическом описании эпидемического процесса типа SEIRF (S – восприимчивые, E – индивидуумы, находящиеся в инкубации, I – индивидуумы с клиническими проявлениями инфекционной болезни, R – выздоровевшие, F – умершие) [18]. Эпидемическая

ситуация в данных моделях описывалась системой дифференциальных уравнений, которая определяла динамику перехода индивидуумов из одной вышеуказанной группы в другую. Основными параметрами, входящими в данные уравнения и определяющими развитие, являлись частота контактов в популяции и коэффициент выздоровления, в некоторых моделях учитывались также скорость потери иммунитета и ряд других параметров. Например, зависимость эпидемической ситуации от внешних факторов, а также возможность управления развитием эпидемий путем влияния на данные факторы описана работах Ю.Б. Гришуниной с соавт. [21, 22]. Математические модели распространения туберкулеза имеют уже более чем полувековую историю.

В начале 60-х годов прошлого века Н. Waaler с соавт. предложили для анализа эпидемиологической ситуации использовать математическую модель на основе разностных уравнений [5]. В последующие годы математическое моделирование активно использовалось в работах S. Brogger [6], K. Styblo [7], E. Vynnycky [8], S. Blower с соавт. [23], C. Dye [24] и ряда других авторов. В вышеуказанные математические модели долгосрочного прогноза, основанные на популяционных данных больших регионов с исследовательской целью, заложена существенная погрешность в случае их применения для краткосрочного прогнозирования в реальных региональных условиях. Интересен ряд работ Е.Л. Овчинниковой [25], О.В. Чижовой [26], Н.Г. Хубаевой [27], посвященных краткосрочному прогнозированию эпидемиологических показателей по туберкулезу методом регрессионного анализа, в которых прогноз представлялся в формате нескольких сценариев развития ситуации при изменении его параметров в одном временном интервале. В зарубежной литературе встречаются работы с описанием результатов математического моделирования эпидемической ситуации по туберкулезу с учетом экономических факторов, способствующих развитию и распространению заболевания. Эти исследования, в большинстве, опирались на данные литературных источников, результаты выборочных исследований по сбору данных о заболевании и медико-социальных характеристиках населения на уровне страны, макрорегиона, а также на информации из баз данных общего доступа. Достаточно подробный обзор вышеуказанных моделей содержится в работах К.К. Авилова, А.А. Романюхи и Л.Е. Паролиной [10, 28]. По методологии построения, условиям и объемам исследования наиболее близкой была математическая модель О.В. Чижовой с соавт., использующая в качестве исходных данные государственной статистической отчетности с целью мониторинга значений показателей и прогнозирования эпидемической ситуации по туберкулезу на ближайшие 1–4 года, учитывающая изменения влияющих факторов [26]. Особого внимания заслуживает модель А.А. Авилова, А.А. Романюхи, С.Е. Борисова [10, 29], позволяющая оценить количественные характеристики эпидемического процесса по туберкулезу и качественные показатели выявления случаев заболевания на популяционном уровне в масштабах страны. Более поздняя модифицированная модель А.А. Романюхи и О.А. Мельниченко также учитывала различия социально-экономических характеристик между регионами страны и качество работы противотуберкулезных учреждений, симулируя динамику движения основных эпидемиологических показателей [30]. Из наиболее поздних работ интересна математическая регрессионная модель Е.В. Елтошкиной, Т.В. Бодякиной, построенная в виде полинома второй степени, учитывающая взаимосвязи трех факторов показателя заболеваемости туберкулезом: уровня безработицы, среднедушевого денеж-

ного дохода и количества врачебных амбулаторно-поликлинических учреждений, выполненная на примере Иркутской области [21]. Все вышеуказанные модели отличались ограничениями по числу изучаемых параметров в связи с трудоемкостью обработки и анализа. При создании модели была использована модифицированная авторами эпидемиологическая модель К. Styblo [7], включающая систему разностных уравнений Г. Ваалера с учетом ограничений и рекомендаций, указанных в работах К.К. Авилова с соавт., в том числе особенностей последовательной и параллельной схем моделирования течения туберкулеза [10, 32].

Принципиальные отличия нашей модели состояли в том, что разработку проводили с учетом реальных социально-экономических характеристик и особенностей региона, а в качестве исходных параметров использовали данные сплошного статистического исследования всех случаев туберкулеза, выявленных в Свердловской области, прошедших проверку и внесенных в систему государственной статистической отчетности. Главное отличие нашей модели от ранее описанных заключается в применении технологии искусственного интеллекта. Это позволило избавиться от ограничения числа учитываемых параметров (дополнительный параметр может быть оцифрован и введен в модель) и получить гибкую имитационную математическую модель эпидситуации, позволяющую испытывать *in silico* различные сценарии управляющих воздействий с определением количественных и качественных характеристик их предполагаемых последствий [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная динамическая модель математического моделирования, основанная на использовании искусственного интеллекта, позволила выявить, рассчитать и графически отобразить тенденции изменения характеристик эпидемического процесса туберкулеза с вероятностью безошибочного прогноза до 85 % в каждом из 63 муниципальных образований Свердловской области и в регионе в целом. Сравнение расчетных значений (прогноза) модели, сделанных в 2018 г., с фактическими значениями 2019–2021 гг. выявило достоверное совпадение тенденции движения исследуемых параметров в регионе. Если предположить, что качественные показатели останутся на уровне 2021 г., то в ближайшие 20 лет эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в регионе будет развиваться согласно установленной тенденции к снижению значений основных эпидемиологических показателей. Результаты прогноза, полученные с помощью имитационной модели, потенциально пригодны для практического использования при оперативном планировании ресурсов для реализации мероприятий по противодействию распространению туберкулеза на региональном уровне.

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.

Funding source

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

Этическая экспертиза не требуется.

Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015–2020 гг. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(3):11. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-3-11>.
Syunyakova DA. Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015–2020. Analytical survey. *Social Aspects of Population Health*. 2021;67(3):11. (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-67-3-11>.
2. Нечаева О.Б., Подымова А.С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России. *Медицинский альянс*. 2018;1:6–15.
Nechaeva OB, Podymova AS. Impact of HIV infection on the demographic situation in Russia. *Medical Alliance*. 2018;1:6–15. (In Russ.).
3. Астрелин А.М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке. *Демографическое обозрение*. 2020;7(4):82–107.
Astrelin AM. Trends in incidence, prevalence and mortality from HIV infection and tuberculosis in Russian regions in the 21st century. *Demographic Overview*. 2020;7(4):82–107. (In Russ.).
4. Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н., Обухова О.В. с соавт. Аналитический доклад: Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в российском здравоохранении. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации. М : 2020. 45 с.
Starodubov VI, Kadyrov FN, Obuxova OV et al. Analytical report: Impact of the COVID-19 coronavirus on the situation in Russian healthcare. Central Research Institute for Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow : 2020. 45 p. (In Russ.).
URL: https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniioiz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf
5. Waaler HT, Geser A, Andersen S. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis. *Am J Public Health Nations Health*. 1962;52(6):1002–1013. <https://doi.org/10.2105/ajph.52.6.1002>.
6. Brogger S. Systems analysis in tuberculosis control: a model. *Am Rev Respir Dis*. 1967;95(3):419–434. <https://doi.org/10.1164/arrd.1967.95.3.419>.
7. Styblo K, Bumgarner JR. Tuberculosis can be controlled with existing technologies: evidence. The Hague: Tuberculosis Surveillance Research Unit Progress Report. 1991. pp. 60–72
8. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age dependent risks of disease and the role of reinfection. *Epidemiol Infect*. 1997;119(2):183–201. <https://doi.org/10.1017/s0950268897007917>.
9. Сазыкин В.Л. Анализ противотуберкулезной работы в Оренбургской области с помощью метода интегральной оценки и компьютерной программы Rang. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2004;10:127–131.
Sazykin VL. Analysis of anti-tuberculosis work in the Orenburg region using the integrated assessment method and the Rang computer program. *Bulletin of the Orenburg State University*. 2004;10:127–131. (In Russ.).
10. Авилов К.К., Романюха А.А. Математические модели распространения и контроля туберкулеза. *Математическая биология и биоинформатика*. 2007;2(2):188–318.
Avilov KK, Romanyukha AA. Mathematical models of the spread and control of tuberculosis. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2007;2(2):188–318. (In Russ.).
URL: [http://www.matbio.org/downloads/Avilov2007\(2_188\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Avilov2007(2_188).pdf)
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М : Практика ; 1998. С. 81–96.
Glantz S. Medical and biological statistics. Moscow : Practice ; 1998. pp. 81–96. (In Russ.).
12. Ansari A. Forecast error calculation with mean squared error (MSE) and mean absolute percentage error (MAPE). *JINAV*. 2020;1(2). <https://doi.org/10.35877/454RI.jinav303>.

13. Myttenaere A, Golden B, Le Grand B et al. Mean absolute percentage error for regression models. *Neurocomp*. 2016;192:38–48. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2015.12.114>.
14. Makridakis S, Michele H. Accuracy of forecasting: an empirical investigation. *J R Statist Soc A*. 1979;142(2):97–145. <https://doi.org/10.2307/2345077>.
15. Goodwin P, Lawton R. On the asymmetry of the symmetric MAPE. *Int J Forecast*. 1999;15(4):405–408. [https://doi.org/10.1016/S0169-2070\(99\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S0169-2070(99)00007-2).
16. Patrignani C. Review of particle physics. *Chin Phys C*. 2016;40:100001. <https://doi.org/10.1088/1674-1137/40/10/100001>.
17. Светульников И. Оценка качества прогнозных моделей [электронный источник]. Svetunkov I. Assessment of the quality of predictive models [Internet]. (In Russ.). URL: https://forecasting.svetunkov.ru/etextbook/forecasting_toolbox/models_quality
18. Кондратьев М.А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний. *Компьютерные исследования и моделирование*. 2013;5(5):863–882. Kondratyev MA. Forecasting methods and models of disease spread. *Computer Research and Modeling*. 2013;5(5):863–882. (In Russ.).
19. Лопатин А.А., Сафронов В.А., Раздорский А.С., Куклев Е.В. Современное состояние проблемы математического моделирования и прогнозирования эпидемического процесса. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010;3:28–30. Lopatin AA, Safronov VA, Razdorsky AS, Kuklev EV. The current state of the problem of mathematical modeling and forecasting of the epidemic process. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2010;3(105):28–30. (In Russ.).
20. Бароян О.В., Рвачев Л.А. Математика и эпидемиология. М : Знание ; 1977. С. 28 [Электронный ресурс]. Baroyan OV, Rvachev LA. Mathematics and epidemiology. Moscow : Znanie ; 1977. pp. 28 [Internet]. (In Russ.). URL: https://www.mathedu.ru/text/baroyan_rvachev_matematika_i_epidemiologiya_1977/p28
21. Гришунина Ю.Б., Контаров Н.А., Архарова Г.В., Юминова Н.В. Моделирование эпидемической ситуации с учетом внешних рисков. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;5(78):61–66. Grishunina YuB, Kontarov NA, Arkharova GV, Yuminova NV. Modeling of epidemic situation taking into account external risks. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;5(78):61–66. (In Russ.).
22. Гришунина Ю.Б., Контаров Н.А., Архарова Г.В., Юминова Н.В. Статистический анализ параметров модели эпидемической ситуации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015;14(5–84):13–20. Grishunina YuB, Kontarov NA, Arkharova GV, Yuminova NV. Statistical analysis of the model parameters of the epidemic situation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(5–84):13–20. (In Russ.).
23. Blower SM, McLean AR, Porco TC et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med*. 1995;1(8):815–821. <https://doi.org/10.1038/nm0895-815>.
24. Williams BG, Granich R, Chauhan LS et al. The impact of HIV/AIDS on the control of tuberculosis in India. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(27):9619–9624. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501615102>.
25. Овчинникова Е.Л. Факторный анализ развития эпидемиологического и инфекционного процессов туберкулеза у детей в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск. 1999. Ovchinnikova EL. Factor analysis of development of epidemiological and infectious processes of tuberculosis in children in the conditions of a large industrial center of Western Siberia : author's abstract of the diss. ... PhD in Medical Sciences. – Omsk. 1999. (In Russ.). URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_000224243
26. Чижова О.В. Исследование и прогнозирование эпидемиологических показателей туберкулезного процесса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2004. Chizhova OV. Research and forecasting of epidemiological indicators of the tuberculosis process: author's abstract of the diss. ... PhD in Medical Sciences. – Moscow. 2004. (In Russ.). URL: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_002768770/
27. Khubaeva NG. Methods of analysis and prognostication of a number of indicators in tuberculosis. *Probl Tuberk*. 2001;(6):30–33. (In Russ.).
28. Паролина Л.Е., Докторова Н.П., Отпущенникова О.Н. Социально-экономические детерминанты и математическое моделирование в эпидемиологии туберкулеза (обзор литературы). *Современные проблемы науки и образования*. 2020;6. Parolina LE, Doktorova NP, Otpuschennikova ON. Socio-economic determinants and mathematical modeling in the epidemiology of tuberculosis (literature review). *Modern Problems of Science and Education*. 2020;6. (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30333>
29. Авилов К.К., Романюха А.А. Математическое моделирование процессов распространения туберкулеза и выявления больных. *Автоматика и телемеханика*. 2007;9:145–160. Avilov KK, Romanyukha AA. Mathematical modeling of tuberculosis propagation and patient detection. *Automation and Telemechanics*. 2007;9:145–160. (In Russ.).

30. Melnichenko O, Romanyukha A. A model of tuberculosis epidemiology: Estimation of parameters and analysis of factors influencing the dynamics of an epidemic process. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. 2008;23(1):63–75. <https://doi.org/10.1515/rnam.2008.004>.
31. Елтошкина Е.В., Бодякина Т.В. Построение модели влияния социальных факторов на динамику заболевания туберкулезом. Проблемы и перспективы формирования здорового образа жизни в информационном обществе : сборник статей междунар. науч.-практ. конф. Иркутск : Мегалит ; 2017. С. 30–37.
Eltozhkina EV, Bodyakina TV. Building a model of the influence of social factors on the dynamics of tuberculosis. Problems and prospects for the formation of a healthy lifestyle in the information society : a collection of articles of the Intern. scientific-practical. conf. Irkutsk : Megalprint ; 2017. pp. 30–37. (In Russ.).
URL: http://195.206.39.221/fulltext/i_002993.pdf#page=30.
32. Авилов К.К., Романюха А.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. Сравнение схем моделирования естественного течения туберкулеза органов дыхания. *Математическая биология и биоинформатика*. 2019;14(2):570–587. <https://doi.org/10.17537/2019.14.570>.
Avilov KK, Romanyukha AA, Belilovsky EM, Borisov SE. Comparison of modeling schemes for natural course of pulmonary tuberculosis. *Math Biol Bioinf*. 2019;14(2):570–587. (In Russ.). <https://doi.org/10.17537/2019.14.570>.
33. Cherniaev IA, Chernavin PF, Tsvetkov AI et al. Forecasting trends in the tuberculosis epidemic situation in the region of the Russian Federation by dynamic simulation model. *Stud Health Technol Inform*. 2022;299:235–241. <https://doi.org/10.3233/SHTI220990>.

Сведения об авторах

И. А. Черняев

старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения,
obltuborg@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-2439-7087>

А. И. Цветков

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения,
cp-gendir@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-8751-6872>

Ю. П. Чугаев

доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии,
doctorchygaev@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0030-674X>

П. Ф. Чернавин

кандидат экономических наук, доцент кафедры «Аналитика больших данных и методы видеоанализа»,
chernavin.p.f@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-3214-3906>

Information about the authors

I. A. Cherniaev

Senior Lecturer of the Department of Public Health and Health Care,
obltuborg@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-2439-7087>

A. I. Tsvetkov

PhD (Medicine), Head of the Department of Public Health and Public Health Care
cp-gendir@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-8751-6872>

Yu. P. Chugaev

Doctor of Science (Medicine), Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology,
doctorchygaev@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-0030-674X>

P. F. Chernavin

PhD (Economics), Associate Professor of the Department of Big Data Analytics and Video Analytics Methods,
chernavin.p.f@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-3214-3906>

Статья поступила в редакцию 15.11.2022;
одобрена после рецензирования 28.07.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 15.11.2022;
approved after reviewing 28.07.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Сравнительный анализ использования моделей меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легкого Льюис для проведения доклинических исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием

М. А. Додохова¹✉, М. А. Акименко², О. В. Воронова³, М. С. Алхусейн-Кулягинова⁴,
Е. М. Котиева⁵, В. В. Трепель⁶, В. М. Котиева⁷, А. Б. Альникин⁸, И. М. Котиева⁹

¹⁻⁹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

^{2,3} Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

✉ dodohova@mail.ru

Аннотация

Введение. Поиск новых соединений с предполагаемым противоопухолевым действием и разработка на их основе противоопухолевых и антиметастатических лекарственных средств являются приоритетными задачами для специалистов в области медицинской химии, экспериментальной патофизиологии и фармакологии. Меланома B16 и эпидермоидная карцинома легкого Льюис (*англ.* Lewis Lung Carcinoma, LLC) являются универсальными моделями для оценки влияния соединений с предполагаемым противоопухолевым действием на первичный очаг опухолевого роста и процесс диссеминации опухолевых клеток. **Цель работы** – определить целесообразность использования моделей солидного опухолевого роста и активности метастазирования эпидермоидной карциномы легкого Льюис и меланомы B16 для проведения доклинических исследований противоопухолевой и антиметастатической фармакологической активности гибридных оловоорганических соединений в зависимости от экспериментальных задач. **Материалы и методы.** Экспериментальная часть была выполнена на мышах (самках) C57B1/6. Введение гибридных оловоорганических соединений производили пятикратно, внутривентально. Начало лечения – через 48 ч. после перевивки опухолевых клеток в одинаковых режимах применительно к обеим моделям. В данной работе были использованы максимально эффективные (375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно) и токсические (500 мг/кг и 375 мг/кг соответственно) дозы лидерных гибридных оловоорганических соединений Me3 (бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат)диметиллолова) и Me5 ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат)трифениллолова). **Результаты.** На всех этапах эксперимента на обеих моделях опухолевого роста были получены аналогичные результаты, характеризующие фармакологическую активность тестируемых соединений: умеренный противоопухолевый и высокий антиметастатический эффект. Темпы роста и развития опухолевого процесса являются сопоставимыми и удобными для планирования доклинических исследований *in vivo* и могут быть взаимозаменяемыми. **Обсуждение.** При проведении поискового анализа фармакологической активности в широком диапазоне доз более высокой степенью удобства для интерпретации данных (количество метастатических очагов в легких) обладает модель эпидермоидной карциномы легкого Льюис. При изучении патогенетических особенностей метастазирования под действием соединений с предполагаемым противоопухолевым действием за счет возможностей контрастного иммуногистохимического окрашивания опухолевых клеток преимуществом обладает модель меланомы B16. В нашем эксперименте при иммуногистохимическом окрашивании на Мелан-А четко отслеживается гематогенный путь метастазирования по кровотоку. **Заключение.** Для поисковых скрининговых исследований по отбору перспективных кандидатов для углубленного изучения целесообразно использовать модель эпидермоидной карциномы легкого Льюис. При углубленном изучении соединений, доказавших свою эффективность, большей информативностью обладает модель меланомы B16. **Ключевые слова:** доклинические исследования, иммуногистохимическое исследование, меланома B16, эпидермоидная карцинома легкого Льюис, гибридные оловоорганические соединения

Для цитирования: Додохова М.А., Акименко М.А., Воронова О.В. с соавт. Сравнительный анализ использования моделей меланомы B16 и эпидермоидной карциномы легкого Льюис для проведения доклинических исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5)66–76. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-66-76>

© Додохова М. А., Акименко М. А., Воронова О. В., Алхусейн-Кулягинова М. С., Котиева Е. М., Трепель В. В., Котиева В. М., Альникин А. Б., Котиева И. М., 2023

© Dodokhova M. A., Akimenko M. A., Voronova O. V., Alkhusein-Kuliaginova M. S., Kotieva E. M., Trepel V. V., Kotieva V. M., Alnikin A. B., Kotieva I. M., 2023

Comparative analysis of the use of B16 melanoma and epidermoid Lewis lung carcinoma models for preclinical studies of compounds with a putative antitumor effect

M. A. Dodokhova^{1✉}, M. A. Akimenko², O. V. Voronova³, M. S. Alkhuseyn-Kuliaginova⁴,
E. M. Kotieva⁵, V. V. Trepel⁶, V. M. Kotieva⁷, A. B. Alnikin⁸, I. M. Kotieva⁹

¹⁻⁹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

^{2,3} Clinical Hospital "RZD Medicine", Rostov-on-Don, Russia

✉ dodokhova@mail.ru

Abstract

Introduction The search for new compounds with putative antitumor effects and the development of domestic anticancer and antimetastatic drugs based on them is a priority task for specialists in the field of medical chemistry, experimental pathophysiology and pharmacology. Melanoma B16 and Lewis lung epidermoid carcinoma are universal models for evaluating the effect of compounds with putative antitumor action on the primary focus of tumor growth and the process of tumor cells dissemination. **The aim of the work** is to determine the feasibility of using models of solid tumor growth and metastasis activity of Lewis lung epidermoid carcinoma and B16 melanoma for preclinical studies of antitumor and antimetastatic pharmacological activity of hybrid organotin compounds depending on experimental objectives. **Materials and methods** The experimental part was performed on C57B1/6 mice (females). Hybrid organotin compounds were administered five times, intraperitoneal, the beginning of treatment – 48 hours after tumor cells transplantation in the same regimes for both models. In this work, the most effective (375 mg/kg and 250 mg/kg, respectively) and toxic (500 mg/kg and 375 mg/kg, respectively) doses of the leader hybrid organotin compounds Me3 (bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethyltin) and Me5 ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate)triphenyltin) were used. **Results** At all stages of the experiment on both models of tumor growth we obtained similar results characterizing the pharmacological activity of the tested compounds: moderate antitumor and high antimetastatic effect. The rates of growth and tumor process development are comparable and convenient for planning preclinical studies *in vivo* and can be interchangeable. **Discussion** The Lewis lung model of epidermoid carcinoma has a higher degree of convenience for data interpretation (number of metastatic foci in the lungs) when conducting exploratory analysis of pharmacological activity in a wide range of doses. When studying pathogenetic peculiarities of metastasis under the action of compounds with presumed antitumor action due to the possibilities of contrast immunohistochemical staining of tumor cells, the B16 melanoma model has an advantage. In our experiment with immunohistochemical staining for Melan A the hematogenic pathway of metastasis through the bloodstream is clearly traced. **Conclusion** For exploratory screening studies to select promising candidates for in-depth study it is reasonable to use the Lewis lung epidermoid carcinoma model. The B16 melanoma model is more informative for in-depth study of compounds that have proven to be effective.

Keywords: preclinical studies, immunohistochemical study, melanoma B16, epidermoid carcinoma lung Lewis, hybrid organotin compounds

For citation:

Dodokhova MA, Akimenko MA, Voronova OV et al. Comparative analysis of the use of B16 melanoma and epidermoid Lewis lung carcinoma models for preclinical studies of compounds with a putative antitumor effect. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):66–76. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-66-76>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении злокачественных новообразований на современном этапе развития медицины, онкологические заболевания остаются социально значимой патологией в России и в мире в целом [1]. Поиск новых соединений с предполагаемым противоопухолевым действием и разработка на их основе противоопухолевых и антиметастатических лекарственных средств являются приоритетными задачами для специалистов в области медицинской химии, экспериментальной патофизиологии и фармакологии.

По данным годового отчета «Фармацевтический рынок России 2020», около 16 тысяч наименований соединений, перспективных кандидатов в лекарственные средства, находятся на данный момент на этапах доклинических и клинических исследований, около 40 % их них тестируются как противоопухолевые и антиметастатические средства. Несмотря на большое количество работ, посвященных расчетным методам компьютерного изучения новых фармакологически активных молекул и оценке антипролиферативной эффективности на моделях *in vitro*, решающую роль в медико-биологи-

ческих исследованиях играет изучение биологической активности на животных [2, 3].

Первыми и наиболее широко используемыми в настоящее время экспериментальными моделями злокачественного роста являются перевиваемые опухоли. В 1875 г. М. А. Новинскому впервые удалось перевить опухоль от одного животного на другое. Разработка метода перевивок опухолей положила начало экспериментальной онкологии [4, 5]. Многочисленные сведения, полученные при изучении перевиваемых опухолей, сыграли исключительно важную роль в развитии современного представления о сущности опухолевого роста [6]. Общепринятой является классификация, включающая три вида экспериментальных моделей: спонтанные, индуцированные и перевиваемые.

Применение перевиваемых опухолей для проведения доклинических исследований является наиболее рациональным. Они делают возможной постановку массовых экспериментов, так как легко и быстро могут быть получены в большом количестве. Другое преимущество перевиваемых опухолей – относительное постоянство их строения и биологических свойств [6]. В настоящее время в список обязательных моделей для тестирования новых соединений с предполагаемым противоопухолевым действием входят пять видов перевиваемых опухолей мышей: лимфолейкоз Р388, лимфолейкоз L1210, меланома В16, эпидермоидная карцинома легкого Льюис (*англ.* Lewis Lung Carcinoma, LLC), аденокарцинома молочной железы Ca755 [2, 3].

На современном этапе развития экспериментальной фундаментальной медицины для получения максимально полной информации о новом соединении с предполагаемым противоопухолевой активностью необходимо использовать модели злокачественного процесса. На данных моделях можно проследить изменения роста первичного опухолевого очага и диссеминацию опухолевых клеток в процессе метастазирования [7].

В работах под руководством З. П. Софьиной изучен характер метастазирования пяти штаммов трансплантируемых опухолей мышей при традиционной подкожной инокуляции: лимфолейкоза Р388, лимфолейкоза L1210, меланомы В16, эпидермоидная LLC, аденокарцинома молочной железы Ca755. Наиболее интенсивно метастазировали эпидермоидные LLC и меланомы В16 с метастазами в легкие [5].

На стадии планирования доклинических исследований гибридных оловоорганических соединений нами были выбраны две экспериментальные модели опухолевого роста со спонтанным метастазированием: эпидермоидная LLC и меланома В16. Они являются наиболее часто используемыми моделями доклинических исследований, но методологические особенности их использования, в зависимости от задач эксперимента, описаны не полно.

Цель работы – определить целесообразность использования моделей солидного опухолевого роста и активности метастазирования эпидермоидной

карциномы легкого Льюис и меланомы В16 для проведения доклинических исследований противоопухолевой и антиметастатической фармакологической активности гибридных оловоорганических соединений в зависимости от экспериментальных задач.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть выполнена на мышах (самках) С₅₇В1/6. Поддержание опухолевого штамма и перевивку для испытания гибридных оловоорганических соединений производили на двух моделях солидного роста опухолей: меланоме В16 (подкожно); эпидермоидной LLC (внутримышечно и подкожно). Штамм получен из банка опухолевых материалов Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина. Введение гибридных оловоорганических соединений производили пятикратно, внутрибрюшинно. Начало лечения – через 48 ч. после перевивки опухолевых клеток в одинаковых режимах применительно к обеим моделям. Гибридные оловоорганические соединения синтезированы по методике Е. М. Мухатовой с соавт. [8]. В данной работе были использованы максимально эффективные (375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно) и токсические (500 мг/кг и 375 мг/кг соответственно) дозы лидерных гибридных оловоорганических соединений Ме3 (бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова) и Ме5 ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова) [9, 10]. Животным контрольной группы вводили 1 %-й водно-желатиновый раствор (носитель) в аналогичных объемах и режимах. Каждая группа состояла из 12 мышей. Согласно методическим рекомендациям по испытанию соединений с предполагаемой противоопухолевой фармакологической активностью [3], исследование было проведено в три этапа:

1) поисковое изучение фармакологической активности на используемых моделях в широком диапазоне вводимых доз;

2) основное изучение противоопухолевой и антиметастатической активности при введении максимально эффективной и токсической доз;

3) поиск патогенетических мишеней реализации обнаруженного эффекта.

На 7 и 18 сутки (модель меланомы В16) и 21 сутки (эпидермоидная LLC) после эвтаназии животных на гильотине определяли массу опухоли (*M*, г), среднее количество метастатических узлов в легких на одно животное (*q*), частоту метастазирования (ЧМ, %). Данные выражены как $M \pm m$. Нормальность распределения первичных данных (масса опухоли и количество метастазов на одну мышшь) оценивали по критерию Андерсона – Дарлинга, а для сравнения экспериментальных групп с контрольной когортой использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия >95 % считали статистически значимыми. Относительные показатели активности тестируемых соединений (торможение размера опухоли по массе и индекс ингибирования метастазирования) выводили после описанного статистического анализа первичных данных.

На 7 сутки развития опухолевого процесса на модели меланомы B16 было произведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование (маркер Мелан-А), а также на 18 сутки (меланома B16) и 21 сутки (эпидермоидная карцинома Льюис) с маркером опухолевой прогрессии трансформирующего фактора роста бета (англ. Transforming Growth Factor beta 1, TGF- β 1). Образцы ткани печени для световой микроскопии и иммуногистохимического исследования фиксировали 10 %-м забуференным нейтральным формалином и заключали в парафин по классической методике [11]. Микроскопию и фотосъемку образцов осуществляли на автоматической системе со светодиодной подсветкой Leica DM4000 B LED (Германия). Результаты ИГХ-реакций оценивали по интенсивности окрашивания каждого из маркеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На всех этапах эксперимента на обеих моделях опухолевого роста мы получили аналогичные результаты, характеризующие фармакологическую активность тестируемых соединений: умеренный противоопухолевый и высокий антиметастатический эффект (рис. 1, 2).

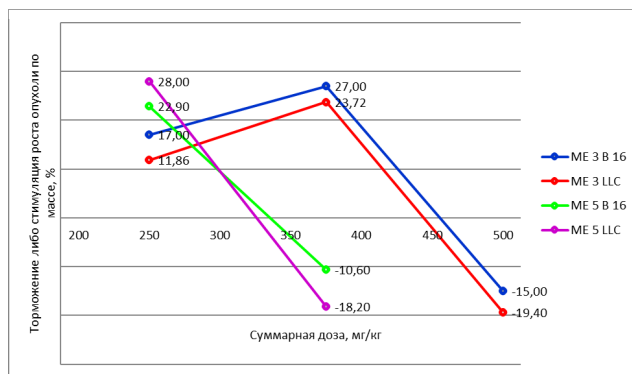


Рис. 1. Сравнительный анализ противоопухолевой активности Me3 и Me5 на двух моделях опухолевого роста

При проведении поискового изучения фармакологической активности в широком диапазоне доз на обеих моделях частота метастазирования составила 100 %, то есть все животные с опухолями имели метастазы в легкие. Наиболее эффективными оказались суммарные дозы 375 мг/кг (Me3) и 250 мг/кг (Me5), введение которых обеспечивало умеренный противоопухолевый и высокий антиметастатический эффект. Дальнейшее увеличение доз привело к противоположному результату, активации процесса диссеминации опухолевых клеток [8, 9]. Обе модели метастазируют гематогенно в легкие, дают хорошо визуализируемые в легких очаги вторичного роста [12, 13]. Количество метастатических узлов в легких во всех группах животных с перевитой эпидермоидной LLC – от 10 до 30 штук, при меланоме B16 – 4–16 штук. Модель карциномы имеет более высокую степень удобства для интерпретации данных изменения метастазирования.

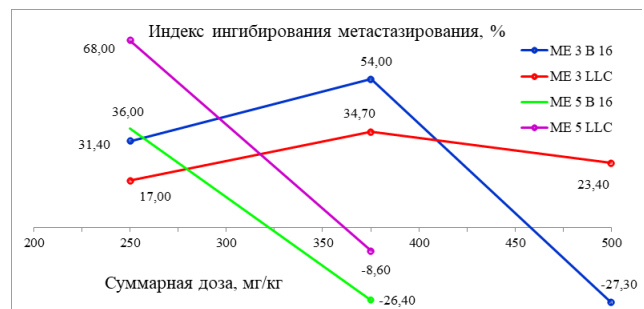


Рис. 2. Сравнительный анализ антиметастатической активности Me3 и Me5 на двух моделях опухолевого роста

Привычным органом для метастазирования обеих модельных систем являются легкие. Печень имеет гипоксическую микросреду, что затрудняет метаболическую адаптацию метастатических клеток. Гипоксическая микросреда в печени вынуждает метастатические опухолевые клетки подвергаться усиленному энергетическому метаболизму и усиливает характеристики эффекта Варбурга [14, 15]. С одной стороны, мигрирующим клеткам необходимо адаптироваться к метаболическому микроокружению вторичной среды, чтобы выживать и размножаться. С другой — раковые клетки, которые не могут адаптироваться к первичному метаболическому микроокружению, покидают исходное место и колонизируют микроокружение, которое лучше подходит для их метаболических потребностей [16].

Дополнительную информацию о механизмах действия тестируемых соединений можно получить, используя иммуногистохимический метод исследования органов экспериментальных животных [17].

Маркер TGF- β 1 — один из наиболее важных тканевых факторов, секретируемых при развитии опухолей. Трансформирующий фактор роста бета представляет собой сложный полипептид, который оказывает существенное влияние на регуляцию клеточного цикла, рост и развитие, дифференцировку, синтез внеклеточного матрикса (ВКМ), гемопоэз, хемотаксис и иммунный ответ [18]. Он существует в виде пяти изоформ, три из которых экспрессируются в нормальных тканях млекопитающих и обозначаются как β 1, β 2 и β 3 [19]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что увеличение концентрации данного маркера сопряжено с неблагоприятным прогнозом [20]. Маркер в канцерогенезе может выполнять двоякую роль (парадокс TGF- β): переключение от опухолевой супрессии к онкогенной активности [21].

Мелан-А является одним из наиболее часто используемых в дерматопатологических лабораториях иммуногистохимических маркеров для выявления наличия меланоцитов и определения их распределения [22]. Цитоплазматическое окрашивание выявляет специфический для меланоцитов цитоплазматический белок, участвующий в формировании меланосомы стадии II [23].

При иммуногистохимической визуализации (антитела TGF- β 1) в экспериментах на двух экспериментальных моделях злокачественных неоплазий получены сопоставимые результаты (рис. 3–6).

Экспериментальная модель меланомы B16.

В гепатоцитах выявлены умеренная дискретная экспрессия TGF- β 1 и максимальная в эндотелии сосудов ядерная экспрессия в опухолевых клетках (рис. 3), выраженная диффузная экспрессия TGF- β 1 и максимальная в эндотелии сосудов ядерная экспрессия в опухолевых клетках (рис. 4).

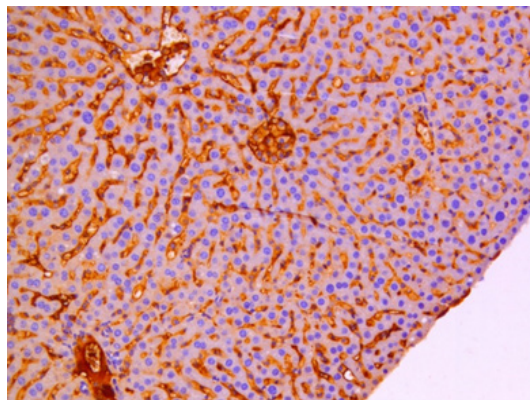


Рис. 3. Иммуновизуализация (иммуногистохимический анализ – антитела TGF- β 1) в печени при введении Me3 в максимально эффективной суммарной дозе 375 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители меланомы B16, $\times 200$

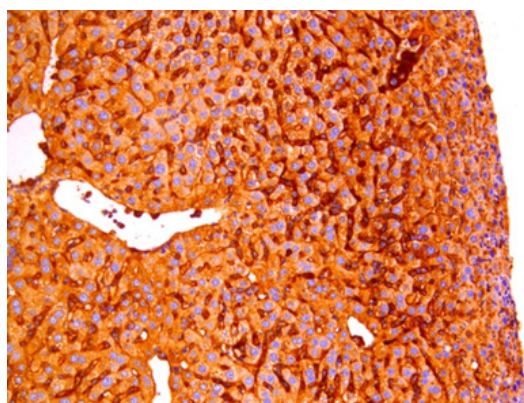


Рис. 4. Иммуновизуализация (иммуногистохимический анализ – антитела TGF- β 1) в печени при введении Me3 в токсической суммарной дозе 500 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители меланомы B16, $\times 200$

в гепатоцитах, эндотелии синусоидов определяется умеренная дискретная экспрессия TGF- β 1 и в эндотелии более крупных сосудов, в опухолевых клетках – высокая ядерная экспрессия (рис. 5). В гепатоцитах и эндотелии синусоидов визуализируется выраженная диффузная экспрессия TGF- β 1, в опухолевых клетках – ядерная экспрессия (рис. 6).

Экспериментальная модель эпидермоидной LLC. Регистрируются умеренная диффузная экспрессия TGF- β 1 в гепатоцитах, эндотелии синусоидов и высокая в эндотелии более крупных сосудов (рис. 7). В гепатоцитах, эндотелии синусоидов, опухолевых клетках – максимальная диффузная экспрессия TGF- β 1 (рис. 8).

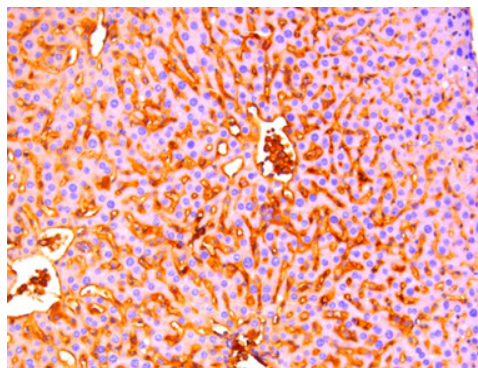


Рис. 5. Иммуновизуализация (иммуногистохимический анализ – антитела TGF- β 1) при введении Me5 в эффективной суммарной дозе 250 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители меланомы B16, $\times 200$

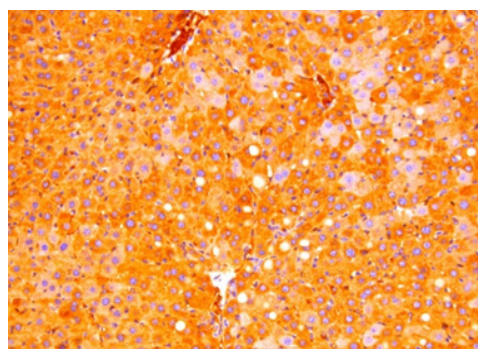


Рис. 6. Иммуновизуализация (иммуногистохимический анализ – антитела TGF- β 1) при введении Me5 в токсической суммарной дозе 375 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители меланомы B16, $\times 200$

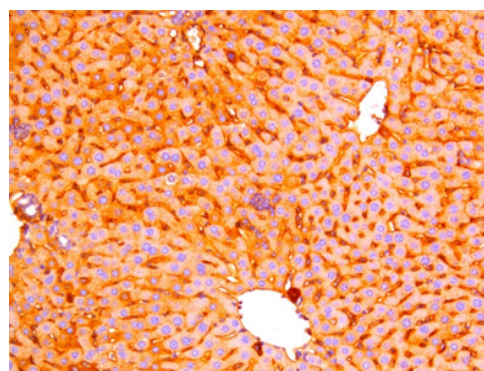


Рис. 7. Иммуновизуализация (иммуногистохимический анализ – TGF- β 1) в печени при введении Me3 в максимально эффективной суммарной дозе 375 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители эпидермоидной LLC, $\times 200$

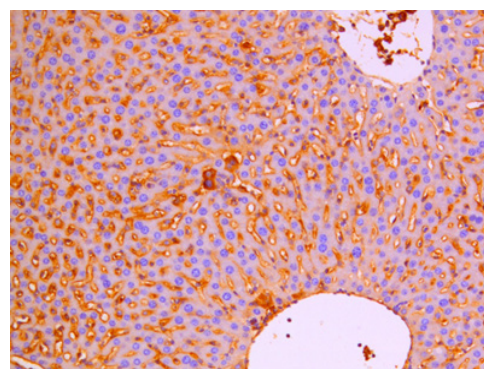


Рис. 8. Иммуновизуализация (иммуногистохимический анализ – TGF- β 1) в печени при введении Me3 в токсической суммарной дозе 500 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители эпидермоидной LLC, $\times 200$

Визуализируется умеренная дискретная экспрессия TGF- β 1 в гепатоцитах, эндотелии синусоидов и высокая в эндотелии крупных сосудов, в опухолевых клетках – выраженная ядерная экспрессия (рис. 9). В гепатоцитах, эндотелии синусоидов – диффузная экспрессия TGF- β 1 и максимальная в эндотелии крупных сосудов, в опухолевых клетках – ядерная экспрессия (рис. 10).

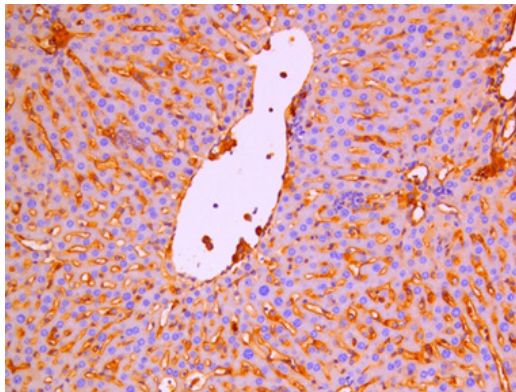


Рис. 9. Иммуновизуализация (иммуногистохимический анализ – антитела TGF- β 1) в печени при введении Me5 в максимально эффективной суммарной дозе 250 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители эпидермоидной LLC, $\times 200$

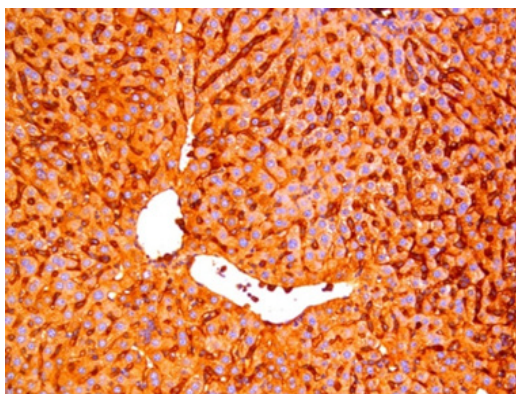


Рис. 10. Иммуновизуализация (иммуногистохимический анализ – антитела TGF- β 1) в печени при введении в токсической суммарной дозе 375 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители эпидермоидной LLC, $\times 200$

Для выяснения некоторых механизмов патогенетического действия тестируемых соединений в токсической суммарной дозе 500 мг/кг (Me3) и 375 мг/кг (Me5), а также активности метастазирования в нетипичный орган (печень) была произведена иммуновизуализация на модели меланомы B16 на раннем сроке развития опухолевого процесса [24]. Рост и развитие последнего через 7 суток после перевивки опухолевых клеток теоретически не исключает возможность микродиссеминации опухолевого процесса.

У всех животных через 7 суток после перевивки на месте введения опухолевой взвеси пальпаторно были обнаружены первичные узелки.

На представленных микрофотографиях (рис. 11–14) выявлена четкая экспрессия Мелан-А в

опухолевых клетках меланомы B16 в синусоидных капиллярах и центральных венах печени.

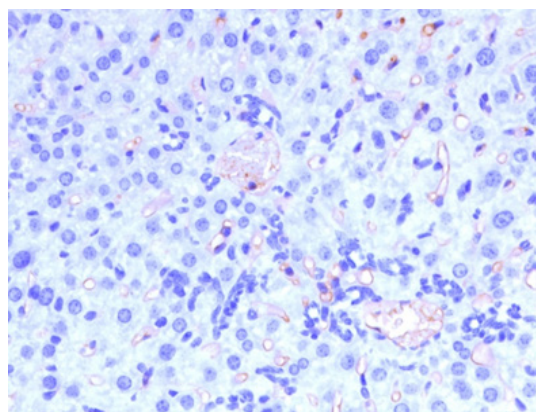


Рис. 11. Иммуновизуализация маркера антитела Мелан-А (иммуногистохимический анализ) в печени при введении Me3 в максимально эффективной суммарной дозе 375 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители меланомы B16, $\times 400$. Негативная реакция

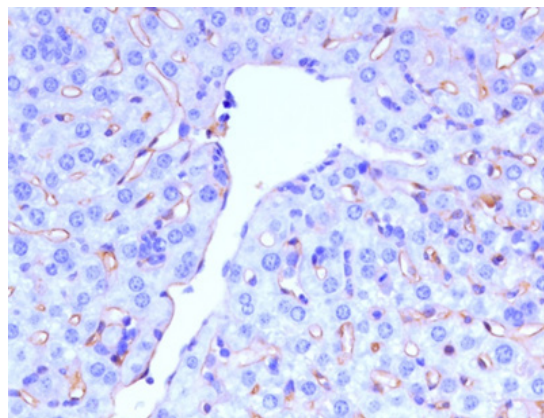


Рис. 12. Иммуновизуализация маркера антитела Мелан-А (иммуногистохимический анализ) в печени при введении Me3 в токсической суммарной дозе 500 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители меланомы B16, $\times 400$. Экспрессия в единичных опухолевых клетках, регистрируемых в синусоидных капиллярах печеночной доли

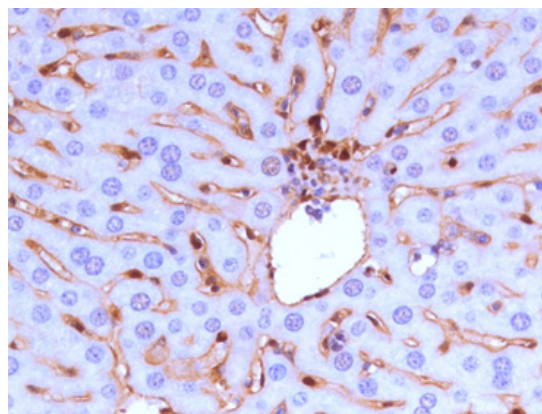


Рис. 13. Иммуновизуализация маркера антитела Мелан-А (иммуногистохимический анализ) в печени при введении Me5 в максимально эффективной суммарной дозе 250 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители меланомы B16 $\times 400$. Экспрессия в группах опухолевых клеток, регистрируемых в синусоидных капиллярах печеночной доли

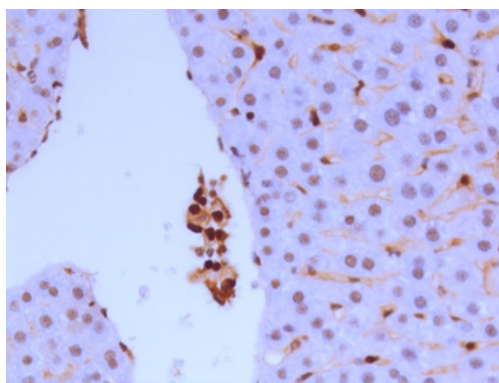


Рис. 14. Иммуновизуализация маркера антитела Мелан-А (иммуногистохимический анализ) в печени при введении Me5 в токсической суммарной дозе 375 мг/кг; животные – мыши линии C57Bl/6 (самки), носители меланомы B16, $\times 400$. Экспрессия в группах опухолевых клеток, регистрируемых в центральной печеночной вене и синусоидных капиллярах печеночной дольки

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка лекарственного средства представляет собой поэтапный исключаящий отбор, на каждом этапе которого отсеиваются вещества, признанные по результатам соответствующих исследований не обладающими потенциалом стать лекарственным препаратом, польза от применения которого будет превышать риски [25]. На этапе скринингового мониторинга фармакологической активности соединений с предполагаемым противоопухолевым действием необходимо проанализировать большое количество веществ для выявления наличия или отсутствия противоопухолевой и антиметастатической активности. На этот этап допускаются только соединения, обладающие определенными характеристиками общей токсичности (IV, V класс токсичности по согласованной на глобальном уровне системе классификации и маркировки химических веществ). Для этого этапа, на наш взгляд, наиболее целесообразным является использование модели эпидермоидной LLC.

Следующим этапом разработки новых противоопухолевых лекарственных средств является выявление патогенетических механизмов действия соединений с фармакологической активностью в отношении злокачественных неоплазий. Согласно механизму метаболической адаптации метастазирования злокачественных новообразований, разные опухолевые клетки, метастазирующие в один и тот же орган, имеют сходные метаболические характеристики [26]. Иммуновизуализация маркера Мелан-А позволяет в эксперименте проследить этапы метастатического пути в нетипичные локализации, оценить действие гибридных оловоорганических соединений на опухолевую клетку и ее микроокружение. Помимо степени агрессии опухоли активность образования вторичных очагов зависит от метаболического состояния органов-мишеней метастатического поражения [27]. Предпочтительными органами для формирования вто-

ричных очагов являются легкие и печень [28]. При введении токсических доз гибридных оловоорганических соединений [29] отмечена трансформация отдаленного метаболического микроокружения печени, что представляет собой процесс формирования предметастатической ниши в несвойственном для типичного метастазирования используемых моделей органов [30, 31]. Из этого следует, что разработка терапевтических мишеней для этих метаболических характеристик может быть выполнена на более удобной для этой модели – меланоме B16.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланома B16 и эпидермоидная LLC являются универсальными моделями для оценки влияния соединений с предполагаемым противоопухолевым действием на первичный очаг опухолевого роста и процесс диссеминации опухолевых клеток.

Доклинические исследования новых противоопухолевых агентов целесообразно разделить на два больших блока: поисковый (скрининговый) и углубленный. Основной задачей скрининговой экспериментальной части доклинических исследований соединений с предполагаемым противоопухолевым действием является отбор субстанций-лидеров из большой линейки тестируемых соединений по принципу наибольшей эффективности. При проведении поискового изучения фармакологической активности в широком диапазоне доз более высокой степенью удобства для интерпретации данных (количество метастатических очагов в легких) обладает модель эпидермоидной LLC.

На этапе углубленного изучения соединений, квалифицированных как лидеры и имеющих наибольшую перспективу стать кандидатом в противоопухолевые лекарственные средства, необходимо охарактеризовать механизм реализации фармакологической активности. При изучении патогенетических особенностей роста первичной опухоли и метастазирования под действием соединений с предполагаемым противоопухолевым действием за счет возможностей контрастного иммуногистохимического окрашивания опухолевых клеток неоспоримым преимуществом обладает модель меланомы B16. В нашем эксперименте при иммуногистохимическом окрашивании на Мелан-А четко отслеживается гематогенный путь метастазирования по кровотоку.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Funding source

The research was carried out with the financial support of the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in the Scientific and Technical Sphere.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Ростовского ГМУ.

Ethics approval

The study was approved by the local ethical committee of Rostov State Medical University.

Информированное согласие не применимо.

Informed consent is not applicable.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. С. 4–6.
The state of oncological care to the population of Russia in 2019. Ed. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow : P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMRC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia ; 2020. pp. 4–6. (In Russ.)
URL: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf (дата обращения: 08.02.2023).
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М : Медицина ; 2005. С. 637–683.
Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Ed. Khabriev RU. Moscow : Publishing House Medicine ; 2005. pp. 637–683. (In Russ.)
URL: <https://reallib.org/reader?file=756442> (дата обращения: 08.02.2023).
3. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Сост. Е. М. Трещалина, О. С. Жукова, Г. К. Герасимова [и др.]. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М : Гриф и К; 2012. С. 642–656.
Treshchalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK et al. Methodological recommendations for preclinical study of antitumor activity of drugs. In book: Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. Moscow : Publishing House Grif and K ; 2012. pp. 642–656. (In Russ.).
4. Козлов А. М., Софьина З. П. Частота, время и тип метастазирования различных трансплантируемых опухолей у мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1978;86(12):715–718.
Kozlov AM, Sofina ZP. Frequency, time and type of metastasis of various transplantable tumors in mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1978;86(12):715–718. (In Russ.).
5. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. Под ред. З. П. Софьиной, А. Б. Сыркина, А. Голдина, А. Клейна. М : Медицина, 1980. С. 71–107.
Sofina ZP. Experimental evaluation of antitumor drugs in the USSR and the USA. Moscow : Publishing House Medicine ; 1980. pp. 71–107. (In Russ.).
6. Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. с соавт. Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей. *Российский журнал боли*. 2018;4(58):46–54.
Kotieva IM, Franzyants EM, Kaplieva IV et al. The effect of chronic pain on some metabolic processes in the skin of female mice. *Russian Journal of Pain*. 2018;4(58):46–54. (In Russ.).
7. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М. с соавт. Упрощенная методика скринингового исследования оловоорганических соединений с предполагаемым противоопухолевым действием. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(11):20–24.
Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM et al. Simplified screening method of organo-tin compounds with suspected antitumor effect. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(11):20–24. (In Russ.).
8. Мухатова Е.М., Осипова В.П., Коляда М.Н. с соавт. Синтез и антиоксидантная активность новых оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-tert-бутилфенола. *Доклады Академии наук*. 2013;451(1):46–49. <https://doi.org/10.7868/S0869565213190134>.
Mukhatova EM, Osipova VP, Kolyada MN et al. Synthesis and antioxidant activity of new organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol. *Reports of the Academy of Sciences*. 2013;451(1):46–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0869565213190134>.

9. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM et al. Impact of organotin compounds on the growth of epidermoid Льюис carcinoma. *Research Results in Pharmacology*. 2021;7(4):81–88.
10. Dodokhova MA, Safronenko AV, Kotieva IM et al. Evaluation of the pharmacological activity of hybrid organotin compounds in a B16 melanoma model in the classical and metronomic administration modes. *Research Results in Pharmacology*. 2022;8(1):85–94.
11. Elia I, Doglioni G, Fendt SM. Metabolic hallmarks of metastasis formation. *Trends Cell Biol*. 2018;28(8):673–84. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.04.002>.
12. Алдобаев В.Н., Михина Л.В., Презент М.А. Оценка противоопухолевой активности ряда производных 4-аминопиперидина, низкомолекулярных ингибиторов HSP70, на перевиваемых опухолях мышей. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2021;23(1):24–31.
Aldobaev VN, Mikhina LV, Present MA. Evaluation of antitumor activity of a number of 4-aminopiperidine derivatives, low molecular weight HSP70 inhibitors, on transplanted mouse tumors. *Medicine of Extreme Situations*. 2021;23(1):24–31. (In Russ.).
13. Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М. с соавт. Влияние экспериментальной хронической боли на уровень биогенных аминов в коже у мышей в динамике роста меланомы B16/F10. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2018;1(197):130–139.
Kotieva IM, Kit OI, Franzants EM et al. Influence of experimental chronic pain on the level of biogenic amines in the skin of mice in the dynamics of melanoma growth B16/F10. *Proceedings of Higher Educational Institutions. The North Caucasus Region. Series: Natural Sciences*. 2018;1(197):130–139. (In Russ.).
14. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. с соавт. Окислительный стресс, патологические состояния и заболевания. Новосибирск : 2017. С. 17–19.
Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ et al. Oxidative stress, pathological conditions and diseases. Novosibirsk : 2017. pp. 17–19. (In Russ.).
15. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Вчерашняя А.В. с соавт. Механизмы редокс-регуляции химиорезистентности опухолевых клеток фенольными антиоксидантами. *Биофизика*. 2017;62(6):1142–1152.
Martynovich GG, Martynovich IV, Vcherashnjaja AV et al. Mechanisms of redox regulation of tumor cell chemoresistance by phenolic antioxidants. *Biophysics*. 2017;62(6):1142–1152. (In Russ.).
16. Гайнутдинов П.И., Кожин П.М., Чечушков А.В. с соавт. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018;38(1):22–31.
Gainutdinov PI, Kozhin PM, Chechushkov AV et al. Inverse relationship between the antioxidant activity of synthetic monophenols of structurally interrelated series and their toxicity against tumor cells. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2018;38(1):22–31. (In Russ.).
17. Конышев К.В., Сазонов С.В. Особенности гетерогенности опухоли при регионарном метастазировании рака молочной железы. *Казанский медицинский журнал*. 2021;102(5):716–725.
Konyshev KV, Sazonov SV. Features of tumor heterogeneity in regional metastasis of breast cancer. *Kazan Medical Journal*. 2021;102(5):716–725. (In Russ.).
18. Hata A, Chen Y-G. TGF- β signaling from receptors to smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(9):a022061. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022061>.
19. Zhang Y, Alexander PB, Wang X-F. TGF-beta family signaling in the control of cell proliferation and survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4):a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145>.
20. Rahimi RA, Leof EB. TGF-beta signaling: a tale of two responses. *J Cell Biochem*. 2007;102(3):593–608. <https://doi.org/10.1002/jcb.21501>.
21. Wang J, Xiang H, Lu Y, Wu T. Role and clinical significance of TGF β 1 and TGF β R1 in malignant tumors (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(4):55. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4888>.
22. Vincek E, Rudnick E. Melanocytic marker Melan-A detects molluscum contagiosum bodies. *J Histotechnol*. 2022;45(1):36–38. <https://doi.org/10.1080/01478885.2021.1964872>.
23. Ronchi A, Zito Marino F, Toni G et al. Diagnostic performance of melanocytic markers for immunocytochemical evaluation of lymph-node melanoma metastases on cytological samples. *J Clin Pathol*. 2022;75(1):45–49. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206962>.
24. Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Панова И.Е., Ростовцев Д.М. Препредиктивные аспекты прижизненного патологоанатомического исследования увеальных меланом. *Вопросы онкологии*. 2022;68(S3):132–133.
Shamanova AYU, Kazachkov EL, Panova IE, Rostovtsev DM. Predictive aspects of lifetime pathoanatomic examination of uveal melanomas. *Questions of oncology*. 2022;68(S3):132–133. (In Russ.).
25. Васильев А.Н., Ниязов Р.Р., Гавришина Е.В. с соавт. Проблемы планирования и проведения доклинических исследований в Российской Федерации. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*. 2017;9:6–19.

- Vasiliev AN, Niyazov RR, Gavrishina EV et al. Problems of planning and conducting preclinical research in the Russian Federation. *Remedium. Journal of the Russian Market of Medicines and Medical Equipment*. 2017;9:6–19. (In Russ.).
26. Wang C, Luo D. The metabolic adaptation mechanism of metastatic organotropism. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10(1):30. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00223-4>.
27. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Therap*. 2021;17(1):22–28. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_16.
28. Liu Q, Zhang H, Jiang X et al. Factors involved in cancer metastasis: a better understanding to “seed and soil” hypothesis. *Mol Cancer*. 2017;16(1):176. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0742-4>.
29. Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В. с соавт. Гибридные оловоорганические соединения – модуляторы апоптотических процессов в печени при однократном и многократном введении крысам линии Wistar. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(4):18–23. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>.
- Dodokhova MA, Kotieva IM, Safronenko AV et al. Hybrid organotin compounds – modulators of apoptotic processes in the liver when administered once and repeatedly to Wistar rats. *Ural Medical Journal*. 2021;20(4):18–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-18-23>.
30. Basnet H, Tian L, Ganesh K et al. Flura-seq identifies organ-specific metabolic adaptations during early metastatic colonization. *Elife*. 2019;8:e43627. <https://doi.org/10.7554/eLife.43627>.
31. Голубев А.Г. Общие принципы взаимоотношений живых организмов с экосистемой и злокачественных клеток с живым организмом. *Биосфера*. 2022;14(2):61–74.
- Golubev AG. General principles of the relationship of living organisms with the ecosystem and malignant cells with a living organism. *Biosphere*. 2022;14(2):61–74. (In Russ.).

Сведения об авторах

Маргарита Авдеевна Додохова

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий Центральной научно-исследовательской
лабораторией,
dodohova@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>.

Марина Анатольевна Акименко

ассистент кафедры медицинской биологии,
<https://orcid.org/0000-0001-8792-6911>.

Ольга Владимировна Воронова

ассистент кафедры судебной медицины,
<https://orcid.org/0000-0003-0542-6900>.

Маргарита Стефановна Алхусейн-Кулягинова

ассистент кафедры патологической физиологии,
<https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>.

Елизавета Михайловна Котиева

студент лечебно-профилактического факультета,
<https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>.

Валерия Вартановна Трепель

студент лечебно-профилактического факультета,
<https://orcid.org/0000-0001-9245-0460>.

Виолетта Михайловна Котиева

студент лечебно-профилактического факультета,
<https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>.

Information about the authors

Margarita A. Dodokhova

PhD (Medicine),
Associate Professor,
Head of the Central Research Laboratory,
dodohova@mail.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-3104-827X>.

Marina A. Akimenko

Assistant of the Department of Medical Biology,
<https://orcid.org/0000-0001-8792-6911>.

Olga V. Voronova

Assistant of the Department of Forensic Medicine,
<https://orcid.org/0000-0003-0542-6900>.

Margarita S. Alkhusein-Kuliaginova

Assistant of the Department of Pathological Physiology,
<https://orcid.org/0000-0001-5123-5289>.

Elizaveta M. Kotieva

Student of the Faculty of Medicine,
<https://orcid.org/0000-0002-5595-8799>.

Valeriya V. Trepel

Student of the Faculty of Medicine,
<https://orcid.org/0000-0001-9245-0460>.

Violetta M. Kotieva

Student of the Faculty of Medicine,
<https://orcid.org/0000-0003-1783-1073>.

Александр Борисович Альникин

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
хирургических болезней №2,
<https://orcid.org/0000-0002-6853-766X>.

Alexander B. Alnikin

PhD (Medicine), Associate Professor of the
Department of Surgical Diseases No. 2,
<https://orcid.org/0000-0002-6853-766X>.

Инга Мовлиевна Котиева

доктор медицинских наук,
профессор кафедры патологической физиологии,
<https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>.

Inga M. Kotieva

Doctor of Science (Medicine),
Professor of the Department of Pathological Physiology,
<https://orcid.org/0000-0002-2796-9466>.

Статья поступила в редакцию 08.02.2023;
одобрена после рецензирования 22.05.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 08.02.2023;
approved after reviewing 22.05.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):77–86.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):77–86.

Научная статья
УДК 616.36-006.6-08
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-77-86>

Применение трансрадиального и трансфеморального доступов при химиоэмболизации печеночной артерии в лечении больных злокачественными новообразованиями печени

Е. Р. Хайрутдинов^{1✉}, Д. Г. Громов², А. В. Араблинский³, И. М. Воронцов⁴, О. В. Леонов⁵,
Е. А. Кальченко⁶, Ю. Т. Игнатьев⁷

^{1,2,6} Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Россия

^{4,7} Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

⁵ Клинический онкологический диспансер, Омск, Россия

✉ eugkh@yandex.ru

Аннотация

Введение. Злокачественные новообразования печени являются одной из наиболее часто встречающихся патологий в онкологии. Химиоэмболизация печеночной артерии в настоящее время широко применяется в лечении нерезектабельных опухолей печени. Трансрадиальный сосудистый доступ активно используется в интервенционной кардиологии в связи с меньшим числом локальных сосудистых осложнений. До недавнего времени химиоэмболизация печеночной артерии чаще выполнялась через трансфеморальный сосудистый доступ. **Цель работы** – сравнительный анализ результатов применения трансрадиального и трансфеморального сосудистых доступов с целью химиоэмболизации печеночной артерии. **Материалы и методы.** Проанализированы данные 69 пациентов, которым было выполнено 212 процедур химиоэмболизации печеночной артерии по поводу злокачественных новообразований в печени. В группу трансрадиального доступа вошли 107 (50,5 %) вмешательств, в группу трансфеморального доступа – 105 (49,5 %). По основным исходным клинико-анамнестическим данным указанные группы были сопоставимы. **Результаты.** Химиоэмболизация печеночной артерии была успешно выполнена в 98,1 % в группе трансрадиального доступа и в 99 % случаев в группе трансфеморального доступа ($p = 1,0$). Общая продолжительность вмешательства, время, потраченное на катетеризацию целевой артерии, и лучевая нагрузка были достоверно меньше в группе трансрадиального доступа. Частота местных сосудистых осложнений достоверно не различалась между группами: 11 (10,3 %) и 12 (11,4 %) случаев соответственно ($p = 0,79$). По результатам опроса пациентов, использование трансрадиального доступа сопровождалось достоверно меньшей выраженностью дискомфорта, связанного с процедурой. **Обсуждение.** Традиционно эмболизация периферических артерий выполняется через трансфеморальный доступ, при этом суммарная частота развития местных сосудистых осложнений (больших подкожных гематом, ложных аневризм, артериовенозных фистул и пр.) относительно высока. Снизить частоту развития местных сосудистых осложнений без увеличения себестоимости процедуры позволяет выполнение тех же вмешательств с использованием трансрадиального доступа. **Заключение.** Трансрадиальный сосудистый доступ имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с трансфеморальным, в связи с чем может быть рекомендован в качестве приоритетного для выполнения химиоэмболизации печеночной артерии. **Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, химиоэмболизация печеночной артерии, трансрадиальный доступ, трансфеморальный доступ

Для цитирования: Хайрутдинов Е.Р., Громов Д.Г., Араблинский А.В. с соавт. Применение трансрадиального и трансфеморального доступов при химиоэмболизации печеночной артерии в лечении больных злокачественными новообразованиями печени. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):77–86. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-77-86>

© Хайрутдинов Е. Р., Громов Д. Г., Араблинский А. В., Воронцов И. М., Леонов О. В., Кальченко Е. А., Игнатьев Ю. Т., 2023

© Khayrutdinov E. R., Gromov D. G., Arablinskiy A. V., Vorontsov I. M., Leonov O. V., Kalchenko E. A., Ignatev Yu. T., 2023

Application of transradial and transfemoral accesses during hepatic artery chemoembolization in the treatment of patients with malignant liver neoplasms

E. R. Khayrutdinov^{1✉}, D. G. Gromov², A. V. Arablinskiy³, I. M. Vorontsov⁴, O. V. Leonov⁵,
E. A. Kalchenko⁶, Yu. T. Ignatev⁷

^{1,2,6} Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

² Inozemtsev Hospital, Moscow, Russia

³ Botkin Hospital, Moscow, Russia

^{4,7} Omsk State Medical University, Omsk, Russia

⁵ Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia

Abstract

Introduction Malignant neoplasms of the liver are one of the most common pathologies in oncology. Chemoembolization of the hepatic artery is currently widely used in the treatment of unresectable liver tumors. Transradial vascular access is actively used in interventional cardiology due to fewer local vascular complications. At the same time, until recently, chemoembolization of the hepatic artery was more often performed via transfemoral vascular access. **The aim of the work** is a comparative analysis of the results of transradial and transfemoral vascular accesses for the purpose of hepatic artery chemoembolization. **Material and methods** The data of 69 patients who underwent 212 hepatic artery chemoembolization procedures for malignant neoplasms in the liver were analyzed. The group of transradial access included 107 (50.5 %) interventions, the group of transfemoral access – 105 (49.5 %). The groups were comparable in terms of the main initial clinical and anamnestic data. **Results** Chemoembolization of the hepatic artery was successfully performed in 98.1 % in the transradial access group and 99 % in the transfemoral access group ($p = 1.0$). The total duration of intervention, time spent on catheterization of the target artery and radiation exposure were significantly shorter in the transradial access group than in the opposite group. The incidence of local vascular complications was not significantly different between the groups: 11 (10.3 %) and 12 (11.4 %) cases, respectively ($p = 0.79$). According to the results of patient interviews, the use of transradial access was accompanied by significantly less discomfort associated with the procedure. **Discussion** Traditionally, embolization of peripheral arteries is performed via transfemoral access, and the total incidence of local vascular complications (large subcutaneous hematomas, false aneurysms, arterovenous fistulas, etc.) is relatively high. According to the results of studies, it is possible to reduce the incidence of local vascular complications without increasing the cost of the procedure by performing the same interventions using transradial access. **Conclusion** Transradial vascular access has a number of significant advantages over transfemoral access, and therefore can be recommended as a priority for performing hepatic artery chemoembolization.

Keywords: hepatocellular carcinoma, hepatic artery chemoembolization, transradial approach, transfemoral approach

For citation:

Khayrutdinov ER, Gromov DG, Arablinskiy AV et al. Application of transradial and transfemoral accesses during hepatic artery chemoembolization in the treatment of patients with malignant liver neoplasms. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):77–86. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-77-86>

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) входит в число первых десяти наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований, а метастазы различных опухолей в печень обнаруживаются у 20–70 % онкологических больных [1]. Радикальными методами, позволяющими существенно продлить жизнь пациентов со злокачественными новообразованиями печени, являются хирургическая резекция и трансплантация печени. Однако к моменту установления диагноза радикальное удаление опухоли возможно лишь у 5–15 % больных, в остальных случаях прибегают к малоинвазивным и паллиативным методам лечения [2].

К одному из таких методов относится химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА). Она успешно применяется в комплексном лечении ГЦР, а также холангиокарциномы и метастазов в печень: колоректального рака (КРР), нейроэндокринных опухолей, рака молочной железы (РМЖ), меланомы, рака поджелудочной железы и сарком [3]. Данный метод позволяет создать длительную высокую концентрацию химиопрепарата в опухоли и вызывает ее ишемию. В настоящее время распространены два варианта ХЭПА: масляная, при которой вводится смесь Липиодола с химиопрепаратом, и эмболизация целевой артерии микрочастицами, насыщенными химиопрепаратом.

В литературе широко представлены результаты ХЭПА трансфеморальным доступом (ТФД), между тем с этой же целью можно с успехом использовать лучевую артерию, что по данным исследований ассоциируется с меньшим числом локальных сосудистых осложнений. В настоящее время через трансрадиальный доступ (ТРД) рутинно выполняют чрескожные коронарные вмешательства и все чаще проводят эмболизацию периферических артерий с различными целями [4–8]. Первые результаты применения ТРД при ХЭПА были опубликованы в 2003 г. S. Shiozawa с соавт. [9]. К настоящему времени известно более 10 подобных работ, но однозначного мнения среди специалистов в отношении преимуществ того или иного варианта доступа в плане выполнения ХЭПА пока не достигнуто, что и послужило поводом исследования.

Цель работы – сравнительный анализ результатов применения трансрадиального и трансфеморального сосудистых доступов с целью химиоэмболизации печеночной артерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2015 г. сотрудники кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва), ГКБ им. С.П. Боткина (Москва) и кафедры лучевой диагностики ОмГМУ (Омск) выполнили 212 процедур ХЭПА у 69 больных. ТФД использовали в 105 (49,5 %) случаях, ТРД – в 107 (50,5 %).

ХЭПА при невозможности проведения хирургического лечения и неэффективности системной терапии проводили у больных с ГЦР в стадии В или С (43,8 % в группе ТФД и 49,5 % в группе ТРД, $p = 0,4$), холангиокарциномой (0 % и 1,9 % соответственно), а также у пациентов с метастазами в печень КРР (39 % и 33,6 %, $p = 0,4$), РМЖ (12,4 % и 13,1 %, $p = 0,8$) или меланомы (4,8 % и 1,9 %, $p = 0,28$). Основными противопоказаниями к вмешательству были: выраженное нарушение функции печени (класс С по классификации Child – Pugh), диссеминация опухолевого процесса (наличие отдаленных метастазов, асцит) и невозможность проведения суперселективной эмболизации из-за наличия выраженных артериовенозных или артериопортальных шунтов в печени.

На предоперационном этапе было проведено комплексное обследование пациентов: общий анализ крови; биохимический анализ крови; эзофагогастродуоденоскопия; ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства; чрескожная тканевая биопсия печени; мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

Распределение в исследуемые группы осуществляли методом простой рандомизации с учетом наличия противопоказаний к использованию того или иного сосудистого доступа.

Противопоказания к применению ТФД: наличие выраженных стенозов или окклюзий подвздошно-

но-бедренных сегментов или брюшного отдела аорты, а также протезирование подвздошно-бедренных сегментов. Противопоказания к использованию ТРД: отсутствие пульса на лучевой артерии, артериовенозный шунт для проведения почечного диализа, болезнь Бюргера или болезнь Рейно.

В группе ТФД в 26 (24,8 %) случаях вмешательство выполняли через интродьюсер диаметром 5 Fr, в 79 (75,2 %) случаях – через интродьюсер диаметром 6 Fr, которые устанавливали в правую или левую общие бедренные артерии, после чего вводили 5000 Ед. гепарина. Катетеризацию чревного ствола и верхней брыжеечной артерии осуществляли при помощи катетеров Cobra, CL, Simmons 1 или Shepherd Hook.

В группе ТРД в 37 (34,6 %) случаях вмешательство выполняли через интродьюсер диаметром 5 Fr и в 70 (65,4 %) случаях через интродьюсер диаметром 6 Fr, которые устанавливали в левую лучевую артерию, после чего для профилактики ее спазма и тромбоза последовательно вводили 2,5 мг верапамила и 5000 Ед. гепарина. Катетеризацию чревного ствола и верхней брыжеечной артерии осуществляли при помощи стандартных катетеров Cobra, Simmons 1 или Ultimate длиной 100 см.

Для оценки особенностей локализации и кровоснабжения опухоли, проходимости воротной вены, наличия крупных внутриспеченочных артериопортальных и артериовенозных шунтов у всех пациентов в обеих группах выполняли ангиографию верхней брыжеечной артерии и чревного ствола. В зависимости от количества и локализации опухолевых узлов проводили селективную катетеризацию долевой или сегментарной ветви печеночной артерии. Далее применяли либо масляную ХЭПА (рис. 1, 2), либо ХЭПА насыщаемыми частицами (рис. 3, 4).

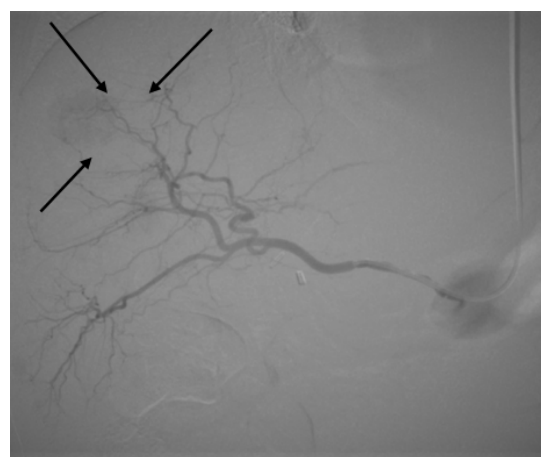


Рис. 1. Ангиограмма общей печеночной артерии, выполненная через трансрадиальный доступ до масляной химиоэмболизации: крупный опухолевый узел (черные стрелки)

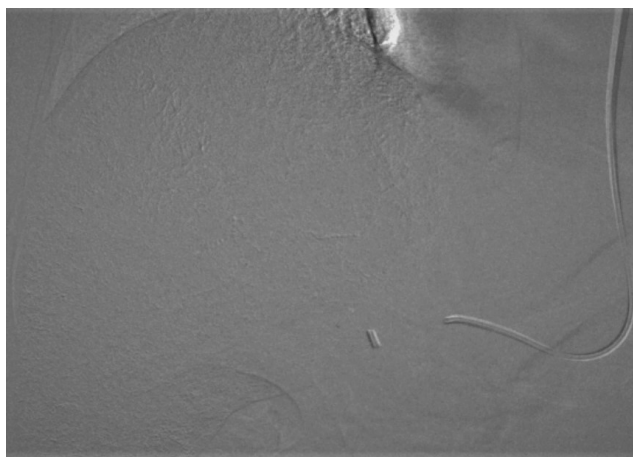


Рис. 2. Накопление эмболизата (Липиодол + Доксорубицин) в паренхиме печени после масляной химиоэмболизации печеночной артерии

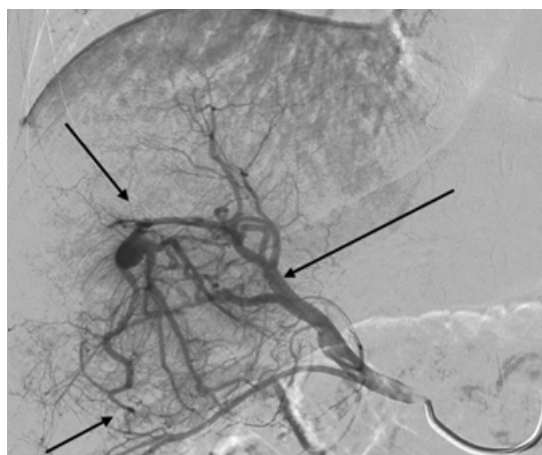


Рис. 3. Ангиограмма правой печеночной артерии, выполненная через трансрадиальный доступ до химиоэмболизации насыщаемыми частицами: крупный опухолевый узел (черные стрелки)



Рис. 4. Ангиограмма правой печеночной артерии, выполненная через трансрадиальный доступ после химиоэмболизации насыщаемыми частицами: кровоток в опухолевом узле не определяется (черные стрелки)

В группе ТФД удаление интродьюсера производили сразу после извлечения диагностического катетера. После достижения гемостаза на область

пункции артерии накладывали компрессионную давящую повязку на 12 часов. Столько же составляла продолжительность постельного режима. У 20 (19,05 %) пациентов для закрытия сосудистого доступа использовали устройство Perclose Proglide. В этом случае продолжительность постельного режима после процедуры сокращалась до 4 часов.

В группе ТРД удаление интродьюсера также осуществляли сразу после извлечения диагностического катетера, но на область пункции накладывали устройство для компрессии лучевой артерии TR Band (Terumo) на 4 часа. Продолжительность постельного режима после вмешательства составляла 1 час, после чего пациенту разрешали вставать.

В качестве конечных точек исследования были выбраны: успех и частота осложнений, связанных с процедурой; общая продолжительность вмешательства; время, потраченное на катетеризацию целевой артерии; лучевая нагрузка; степень дискомфорта для пациента. Степень дискомфорта для пациента оценивали с помощью специального опросника, в котором каждый параметр варьировал по шкале от 0 до 10 баллов.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы IBMSPSS Statistics 26. При проверке количественных показателей в исследуемых группах на нормальность распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. Переменные, имевшие нормальное распределение, описывали с помощью: средней арифметической (M), стандартного отклонения ($\pm SD$) и границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При распределении, отличном от нормального, переменные описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$). Нормальное распределение было выявлено среди следующих показателей: рост и ИМТ. Оставшиеся количественные показатели (возраст, вес, количество проведенных ХЭПА, продолжительность вмешательства, время катетеризации целевой артерии, лучевая нагрузка, количество использованных катетеров и контрастного вещества, общий дискомфорт, болевые ощущения от давящей повязки, дискомфорт связанный с постельным режимом, трудности при приеме пищи, трудности при мочеиспускании) имели распределение, отличное от нормального. Оценка с помощью теста Ливиня нормально распределенных показателей выявило равенство дисперсий в исследуемых группах, таким образом, во всех группах сравнение проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Оценку количественных показателей, имеющих распределение отличное от нормального, осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни. Анализ качественных показателей в исследуемых группах проводили с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, росту, весу и ИМТ пациентов. Число проведенных ХЭПА в расчете на одного больного было в среднем больше в группе ТРД (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Количественные показатели	Трансфеморальный доступ		Трансрадиальный доступ		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Рост, см	176±6,9	174,6-177,3	177,4±6,6	176,1-178,6	0,13
ИМТ, кг/м ²	25,7±3,3	25,1-26,4	26,1±3,4	25,4-26,7	0,45
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Возраст, лет	60	56-67	62	56-72	0,35
Вес, кг	77	69-88	84	69,5-94,5	0,21
Количество ХЭПА	2	1-3	2	1-3	0,004*

Частоты встречаемости мужского пола, диагноза сахарный диабет, использования интродьюсеров 5 Fr и 6 Fr статистически не различалась между группами. Частоты выполнения масляной ХЭПА

(82,9 % в группе ТФД и 81,3 % в группе ТРД, p = 0,77) и ХЭПА насыщаемыми частицами (17,1 % и 18,7 % соответственно, p = 0,77) были сопоставимы в исследуемых группах (табл. 2).

Таблица 2

Оценка качественных показателей в исследуемых группах

Качественные показатели	Трансфеморальный доступ, n = 105		Трансрадиальный доступ, n = 107		p
	абс.	%	абс.	%	
Пол (мужской)	65	61,9	73	68,2	0,33
Сахарный диабет	23	21,9	19	17,8	0,45
Использование интродьюсера:					
5 Fr	26	24,8	37	34,6	0,12
6 Fr	79	75,2	70	65,4	
Вид вмешательства:					
ХЭПА насыщаемыми частицами	18	17,1	20	18,7	0,77
МХЭПА	87	82,9	87	81,3	
Сложности катетеризации целевой артерии	5	4,7	8	7,6	0,41
Успех вмешательства	104	99,0	105	98,1	1,0
Смена сосудистого доступа	1	1,0	2	1,9	1,0
Осложнения сосудистого доступа	12	11,4	11	10,3	0,79
Общие осложнения	1	1,0	0	0	0,49

По итогам вмешательства технический успех ХЭПА составил 99,0 % случаев в группе ТФД и 98,1 % – в группе ТРД (p = 1,0). Частота смены сосудистого доступа также достоверно не различалась между группами: 1,0 % и 1,9 % соответственно (p = 1,0). Сложности при катетеризации целевой артерии возникли в 5 (4,7 %) случаях в группе ТФД и в 8 (7,6 %) – в группе ТРД, различие не достигло порога статистической значимости (p = 0,41). Общее осложнение наблюдали только в одном случае в группе ТФД: во время вмешательства развилась аллергическая реакция на контрастный препарат, купированная медикаментозно. Местные сосудистые осложнения в группе ТФД были отмечены в 12 (11,4 %) случаях (в девяти – бессимптомная подкожная гематома диаметром более 5 см, в трех – псевдоаневризма правой общей бедренной артерии, которая в двух

случаях была успешно устранена путем повторного мануального гемостаза, в одном случае – путем хирургического лечения). В группе ТРД осложнения со стороны сосудистого доступа развились в 11 (10,3 %) случаях (в семи – спазм лучевой артерии, потребовавший дополнительного введения спазмолитических препаратов, в четырех – бессимптомная окклюзия левой лучевой артерии). В целом частота местных сосудистых осложнений после вмешательства была сопоставимой между группами.

Продолжительность вмешательства, время необходимое для катетеризации целевой артерии и лучевая нагрузка на пациента были достоверно меньше в группе ТРД, в то время как количество катетеров и объем контрастного вещества в среднем достоверно не различались между группами (табл. 3).

Таблица 3

Непосредственные результаты химиоэмболизации печеночной артерии

Процедуральные показатели	Трансфеморальный доступ, <i>n</i> = 105		Трансрадиальный доступ, <i>n</i> = 107		<i>p</i>
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Продолжительность вмешательства, мин.	44,2	37,4–57,3	40,2	35,3–45,3	0,004
Время катетеризации целевой артерии, мин.	17,5	14,4–23	15,5	14,2–17,9	0,007
Лучевая нагрузка, мЗв.	0,71	0,59–1,10	0,65	0,54–0,78	0,006
Количество катетеров, шт.	1	1–1	1	1–1	0,054
Контрастное вещество, мл	180	160–210	180	160–200	0,43

В результате опроса пациентов выявлено, что по сравнению с ТФД применение ТРД сопровождалось достоверным снижением выраженности об-

щего дискомфорта, болевых ощущений от давящей повязки, дискомфорта связанного с постельным режимом, приемом пищи и мочеиспусканием (табл. 4).

Таблица 4

Оценка дискомфорта после проведенного вмешательства (в баллах от 0 до 10)

Параметры дискомфорта после вмешательства	Трансфеморальный доступ <i>n</i> = 105		Трансрадиальный доступ <i>n</i> = 107		<i>p</i>
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Общий дискомфорт	5	4–6	2	2–3	< 0,001
Болевые ощущения от давящей повязки	3	3–5	1	0,5–2	< 0,001
Дискомфорт, связанный с постельным режимом	4	3–5	1	1–2	< 0,001
Трудности при приеме пищи	2	1–3	0	0–1	< 0,001
Трудности при мочеиспускании	3	2–3	0	0–1	< 0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционно эмболизацию периферических артерий выполняют через ТФД, при этом суммарная частота развития местных сосудистых осложнений (больших подкожных гематом, ложных аневризм, артеровенозных фистул и пр.) относительно высока и, по некоторым данным, достигает 15 % [5]. Использование устройств для закрытия артериального доступа позволяет снизить частоту развития подобных осложнений, но существенно увеличивает себестоимость процедуры [5]. Еще одним недостатком ТФД является необходимость соблюдения постельного режима в течение суток после вмешательства, что доставляет определенный дискомфорт пациенту и создает дополнительную нагрузку на медицинский персонал.

Выполнение тех же вмешательств с использованием ТРД позволяет снизить частоту развития местных сосудистых осложнений без увеличения себестоимости процедуры. Применение ТРД ведет к снижению частоты развития кровотечений более чем на 75 %, а частоты всех сосудистых осложнений в месте доступа – более чем на 60 % [4, 6–9]. Дополнительными преимуществами ТРД являются повышение комфорта для пациента, его ранняя активизация и сокращение сроков госпитализации [10–14].

ТРД уже давно с успехом используют при выполнении эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях у больных ИБС [4, 15–22], а в течение

последних 5–7 лет – при эмболизации периферических артерий, в том числе при ХЭПА [5, 10, 11, 23–26]. Тем не менее, опубликованные результаты применения ТРД и ТФД в ходе ХЭПА пока не привели к единому мнению среди специалистов относительно преимуществ того или иного варианта вмешательства. Все авторы отмечали снижение степени дискомфорта, связанного с процедурой (для пациентов) при использовании ТРД (по сравнению с ТФД), но данные относительно технических особенностей ХЭПА и частоты развития сосудистых осложнений в месте пункции имели различия.

В исследовании S. Shiozawa с соавт. был проведен ретроспективный анализ 327 случаев ХЭПА у больных с ГЦР. В группу ТРД вошли 177 случаев, в группу ТФД – 150. Успех процедуры был сопоставим между ними: 98,3 % и 100,0 % соответственно. Малые осложнения наблюдали чаще в группе ТФД: 12,7 % против 4,5 %. Здесь же была выше степень дискомфорта для пациентов. Из 70 больных, перенесших за время лечения вмешательства с разными вариантами доступа, 65 (92,9 %) отдали предпочтение ТРД [27]. Похожие результаты были получены J. Loewenstern с соавт. в ретроспективном исследовании по сравнению результатов использования ТРД (302 вмешательства) и ТФД (302 вмешательства) при радиоэмболизации печеночной артерии. Кроме того, исследуемые группы были сопоставимы по продолжительности флюороскопии и лучевой нагрузке [28].

В ретроспективном исследовании Т. Wu с соавт. проведен сравнительный анализ результатов применения ТРД и ТФД у 284 пациентов с ХЭПА по поводу ГЦР (126 и 158 наблюдений соответственно). Успех вмешательства был сопоставим и составил 99,2 % в группе ТРД и 100,0 % в группе ТФД. В тоже время продолжительность катетеризации, лучевая нагрузка, длительность госпитализации и затраты на лечение были достоверно ниже в группе ТРД [29].

В проспективном исследовании R. Iezzi с соавт. у 42 пациентов со злокачественными образованиями в печени последовательно выполняли две процедуры ХЭПА с разным вариантом доступа. Технический успех вмешательств составил 100 %. Больших осложнений зарегистрировано не было, а частота малых сосудистых осложнений была сопоставимой между группами ТРД и ТФД: 4,8 % и 7,1 % соответственно ($p = 0,095$). При использовании ТРД требовалось больше времени для подготовки пациента к процедуре ($p = 0,008$), в тоже время общая продолжительность ХЭПА, длительность флюороскопии и лучевая нагрузка были сопоставимы между группами. ТФД ассоциировался у пациентов с большей выраженностью дискомфорта и со значительными физиологическими ограничениями, связанными с вмешательством ($p < 0,001$) [30].

В мета-анализ Y. Chen с соавт. вошло 9 исследований (877 пациентов, 1096 вмешательств, преимущественно ХЭПА), в которых изучали результаты эндоваскулярных вмешательств на печеночной артерии. ТРД использовали в 545 (49,7 %) случаях, ТФД – в 551 (50,3 %). Технический успех вмешательства, время флюороскопии, лучевая нагрузка, объем контрастного вещества и частота осложнений были сопоставимы между группами. Впервые на большой статистической выборке было показано достоверное превышение средней продолжительности вмешательства при ТРД по сравнению с ТФД ($p = 0,002$) [31].

В нашем исследовании мы подтвердили сопоставимые технический успех и безопасность выполнения ХЭПА в группах ТФД и ТРД. Не было получе-

но достоверного различия между ними по частоте местных сосудистых осложнений, – 12 (11,4 %) и 11 (10,3 %) случаев соответственно ($p = 0,79$). Тем не менее, ТФД ассоциировался с 3 (2,9 %) случаями формирования постпункционных ложных аневризм общей бедренной артерии, которые потребовали дополнительных лечебных манипуляций. Похожую тенденцию отмечали многие исследователи, в одном исследовании преимущество ТРД по частоте развития локальных сосудистых осложнений было бесспорным.

Продолжительность вмешательства, время, потраченное на катетеризацию целевой артерии, и лучевая нагрузка на пациента были достоверно меньше в группе ТРД (в большинстве ранее выполненных работ существенного различия групп по указанным показателям достигнуто не было). Возможно, что данный факт связан с применением в нашем исследовании исключительно левостороннего ТРД, который максимально способствует катетеризации чревного ствола с точки зрения топографической анатомии.

Как и во всех предыдущих исследованиях, в нашей работе получено подтверждение преимущества ТРД в отношении ранней активизации больного и снижения выраженности дискомфорта, связанного с вмешательством.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химиозмболизация печеночной артерии технически успешна и безопасна при любом из двух изученных вариантов сосудистого доступа.

По сравнению с трансфеморальным доступом применение трансрадиального доступа ассоциируется с достоверным уменьшением общей продолжительности вмешательства, времени, потраченного на катетеризацию целевой артерии, лучевой нагрузки, выраженности дискомфорта для пациента.

Трансрадиальный доступ можно рекомендовать в качестве приоритетного для выполнения химиозмболизации печеночной артерии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Данное исследование утверждено этическими комитетами ГКБ им. С.П. Боткина (Москва) и ГКБСМП № 1 (Омск).

Информированное согласие

Все пациенты подписывали информированное согласие на процедуру.

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

This study was approved by the ethical committees of the Botkin State Clinical Hospital (Moscow) and SCBSMP No. 1 (Omsk).

Informed consent

All patients signed informed consent for the procedure.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р. с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака. *Злокачественные опухоли*. 2017;7:339–351.
Breder VV, Balakhnin PV, Virshke ER et al. Practical recommendations for drug treatment of hepatocellular cancer. *Malignant Tumors*. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-339-351> (In Russ.).
3. Ghanaati H, Mohammadifard M, Mohammadifard M. A review of applying transarterial chemoembolization (TACE) method for management of hepatocellular carcinoma. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(10):3553–3560. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_2347_20.
4. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377(9775):1409–1420. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60404-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60404-2).
5. Chu HH, Kim JW, Shin JH et al. Update on transradial access for percutaneous transcatheter visceral artery embolization. *Korean J Radiol*. 2021;22(1):72–85. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0209>.
6. Roy S, Kabach M, Patel DB et al. Radial artery access complications: prevention, diagnosis and management. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;40:163–171. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.12.007>.
7. Tu L, Jin Y, Li S et al. Distal transradial access decreases radial artery occlusion rate in percutaneous coronary interventions. *Am J Transl Res*. 2023;15(4):2802–2810.
8. Alkagiet S, Petroglou D, Nikas DN et al. Access-site complications of the transradial approach: rare but still there. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(3):279–293. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999200819101923>.
9. Hadad MJ, Puvanesarajah V, Deune EG. Complications of transradial catheterization and cannulation. *J Hand Surg Am*. 2019;44(11):973–979. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.06.018>.
10. Хайрутдинов Е.Р., Воронцов И.М., Жариков С.Б. с соавт. Преимущества трансрадиального сосудистого доступа при эмболизации простатических артерий. *Российский онкологический журнал*. 2017;22(2):84–88. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-84-88>.
Khayrutdinov ER, Vorontsov IM, Zharikov SB et al. The advantage of the transradial approach for prostate artery embolization. *Russian Journal of Oncology*. 2017;22(2):84–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-84-88>.
11. Хайрутдинов Е.Р., Араблинский А.В. Преимущества трансрадиального сосудистого доступа при эмболизации носового кровотечения. *Российская оториноларингология*. 2017;1(86):98–104. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-1-98-104>.
Khayrutdinov ER, Arablinskiy AV. The advantages of transradial vascular access in epistaxis embolization. *Russian Otorhinolaryngology*. 2017;1(86):98–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-1-98-104>.
12. Snelling BM, Sur S, Shah SS et al. Transradial access: lessons learned from cardiology. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(5):487–492. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2017-013295>.
13. Lindner SM, McNeely CA, Amin AP. The Value of transradial: impact on patient satisfaction and health care economics. *Interv Cardiol Clin*. 2020;9(1):107–115. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2019.08.004>.
14. Galyfos G, Sigala F, Filis K. Transradial versus transfemoral access in patients undergoing peripheral artery angioplasty/stenting: A meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19(4):457–465. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.09.015>.
15. Aminian A, Sgueglia GA, Wiemer M et al. Distal versus conventional radial access for coronary angiography and intervention: The DISCO RADIAL Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(12):1191–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.04.032>.
16. Rubio M, Shirwany HAK, Monnin SR et al. Distal transradial access for coronary angiography and interventions. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100714. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100714>.
17. Oliveira MDP, Navarro EC, Caixeta A. Distal transradial access for post-CABG coronary and surgical grafts angiography and interventions. *Indian Heart J*. 2021;73(4):440–445. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2021.06.005>.
18. Oliveira MDP, Navarro EC, Kiemeneij F. Distal transradial access as default approach for coronary angiography and interventions. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(5):513–519. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.09.06>.
19. Davies RE, Gilchrist IC. Dorsal (distal) transradial access for coronary angiography and intervention. *Interv Cardiol Clin*. 2019;8(2):111–119. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2018.11.002>.
20. Oliveira MD, Navarro EC, Caixeta A. Distal transradial access for coronary procedures: a prospective cohort of 3,683 all-comers patients from the DISTRACTION registry. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(2):208–219. <https://doi.org/10.21037/cdt-21-542>.
21. Akl E, Rashid MK, Alshatti A et al. Transradial angiography and intervention in acute coronary syndromes. *Interv Cardiol Clin*. 2020;9(1):33–40. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2019.08.003>.
22. Schoenfeld MS, Kassas I, Shah B. Transradial artery access in percutaneous coronary intervention for ST-segment

- elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(2):11. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0607-1>.
23. Khayrutdinov E, Arablinskiy A, Vorontsov I et al. A randomized comparison of transradial and transfemoral access in uterine artery embolization. *Diagn Interv Radiol.* 2021;27(1):59–64. <https://doi.org/10.5152/dir.2020.19574>.
 24. Хайрутдинов Е.Р., Воронцов И.М., Громов Д.Г. с соавт. Сравнительный анализ результатов применения трансрадиального и трансфemorального доступов в ходе эмболизации сосудов плечевого и локтевого суставов при тендинитах. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2023;17(S2.1):19–26. [https://doi.org/10.25512/DIR.2023.17.2\(1\).02](https://doi.org/10.25512/DIR.2023.17.2(1).02).
Khayrutdinov ER, Vorontsov IM, Gromov DG et al. Comparative analysis of results of application of transradial and transfemoral approaches for shoulder and elbow vascular embolization in tendinitis. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2023;17(S2.1):19–26 (In Russ.). [https://doi.org/10.25512/DIR.2023.17.2\(1\).02](https://doi.org/10.25512/DIR.2023.17.2(1).02).
 25. Хайрутдинов Е.Р., Ковалев Ю.А., Громов Д.Г. с соавт. Клинический пример использования трансрадиального сосудистого доступа при эмболизации аневризмы селезеночной артерии (Клиническое наблюдение). *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2021;15(S3.2):51–56. [https://doi.org/10.25512/DIR.2021.15.3\(2\).08](https://doi.org/10.25512/DIR.2021.15.3(2).08).
Khayrutdinov ER, Kovalev YuA, Gromov DG et al. Radial artery approach for embolization of a splenic artery aneurysm (case report). *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2021;15(S3.2):51–56. (In Russ.). [https://doi.org/10.25512/DIR.2021.15.3\(2\).08](https://doi.org/10.25512/DIR.2021.15.3(2).08).
 26. Хайрутдинов Е.Р., Громов Д.Г., Араблинский А.В. Сравнительный анализ трансрадиального и трансфemorального сосудистых доступов при масляной химиоэмболизации злокачественных новообразований поджелудочной железы. *Российский онкологический журнал.* 2021;26(5):155–162. <https://doi.org/10.17816/onco109224>.
Khayrutdinov ER, Gromov DG, Arablinskiy AV. The comparative analysis of transradial and transfemoral vascular approaches for chemoembolization of pancreatic cancer. *Russian Journal of Oncology.* 2021;26(5):155–162. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/onco109224>.
 27. Shiozawa S, Tsuchiya A, Endo S et al. Transradial approach for transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: comparison with conventional transfemoral approach. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37(5):412–417. <https://doi.org/10.1097/00004836-200311000-00013>.
 28. Loewenstern J, Welch C, Lekperic S et al. Patient radiation exposure in transradial versus transfemoral yttrium-90 radioembolization: a retrospective propensity score-matched analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(7):936–942. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2018.02.011>.
 29. Wu T, Sun R, Huang Y et al. Transradial arterial chemoembolization reduces complications and costs in patients with hepatocellular carcinoma. *Indian J Cancer.* 2015;52(2):107–111. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.172505>.
 30. Iezzi R, Pompili M, Posa A et al. Transradial versus transfemoral access for hepatic chemoembolization: inpatient prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(9):1234–1239. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.06.022>.
 31. Chen YY, Liu P, Wu YS et al. Transradial vs transfemoral access in patients with hepatic malignancy and undergoing hepatic interventions: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13926. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013926>.

Сведения об авторах

Евгений Рафаилович Хайрутдинов

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения,
eugkh@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1638-6385>

Дмитрий Геннадьевич Громов

доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, заведующий кафедрой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения,
<https://orcid.org/0000-0001-7500-4987>

Information about the authors

Evgeny R. Khayrutdinov

PhD (Medicine),
Assistant of the Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment,
eugkh@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0003-1638-6385>

Dmitry G. Gromov

Doctor of Science (Medicine), Head of the Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment; Head of the Department of X-ray Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment
<https://orcid.org/0000-0001-7500-4987>

Александр Владимирович Араблинский

доктор медицинских наук, заведующий отделением
рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения,
<https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>

Иван Михайлович Воронцов

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
лучевой диагностики,
<https://orcid.org/0000-0002-7706-4729>

Олег Владимирович Леонов

доктор медицинских наук, заместитель главного врача,
<https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>

Евгений Александрович Кальченко

аспирант кафедры рентгенэндоваскулярных
методов диагностики и лечения,
<https://orcid.org/0000-0002-5099-028X>

Юрий Тимофеевич Игнатьев

доктор медицинских наук, профессор кафедры
лучевой диагностики,
<https://orcid.org/0009-0007-2609-3443>

Alexander V. Arablinskiy

Doctor of Science (Medicine), Head of X-ray
Endovascular Diagnostics and Treatment Department,
<https://orcid.org/0000-0002-2117-5016>

Ivan M. Vorontsov

PhD (Medicine), Assistant of the Department of
Radiologic Diagnostics,
<https://orcid.org/0000-0002-7706-4729>

Oleg V. Leonov

Doctor of Science (Medicine), Deputy Chief Medical Officer,
<https://orcid.org/0000-0001-6667-7135>

Evgeny A. Kal'chenko

Postgraduate Student of the Department of X-ray
Endovascular Methods of Diagnostics and Treatment,
<https://orcid.org/0000-0002-5099-028X>

Yurii T. Ignatev

Doctor of Science (Medicine), Professor of the
Department of Radiologic Diagnostics,
<https://orcid.org/0009-0007-2609-3443>

Статья поступила в редакцию 03.05.2023;
одобрена после рецензирования 26.07.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 03.05.2023;
approved after reviewing 26.07.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):87–94.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):87–94.

Научная статья
УДК 616.55-089.844-06
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-87-94>

Оценка состояния системы плазменного гемостаза в раннем послеоперационном периоде у пациентов после абдоминопластики

Вячеслав Валентинович Кузьмин^{1✉}, Николай Александрович Голубков²,
Сергей Александрович Чернядьев³, Святослав Игоревич Солодушкин⁴

¹⁻³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

⁴ Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
Екатеринбург, Россия
✉ eugkh@yandex.ru

Аннотация

Введение. Венозные тромбоэмболические осложнения после абдоминопластики связывают с повышением внутрибрюшного давления и изменением венозного возврата без учета возможного изменения активности свертывающей системы крови. **Цель работы** – оценить состояние системы плазменного гемостаза в раннем послеоперационном периоде у пациентов после абдоминопластики. **Материалы и методы.** В исследование включено 100 пациентов, которым была проведена эстетическая абдоминопластика. Оценивали уровень протромбина (ПТ), фибриногена (ФГ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), лизис эуглобулинового сгустка (ЛЭС), антитромбин-III (АТ-III) и протеин С (ПрС) до операции, сразу после операции, на первые, третьи и пятые сутки после операции. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 16, Excel 2010 для Windows с использованием критерия Краскала – Уоллиса. **Результаты.** Коагуляционный гемостаз характеризовался снижением ПТ сразу после операции и в первые сутки на 13,9 и 5,3, и повышением ПТ на третьи и на пятые сутки на 12,3 и 15,5 ($p < 0,001$); снижением ФГ сразу после операции на 0,5 г/л и увеличением ФГ на первые, третьи и пятые сутки на 0,49, 2,34 и 2,04 г/л ($p < 0,001$); увеличением РФМК на всех послеоперационных этапах в 4,8, 8,2, 10,8 и 10,0 раз ($p < 0,001$). Торможение XII-а зависимого фибринолиза характеризовалось увеличением продолжительности времени ЛЭС на первые, третьи и пятые сутки на 2,8, 9,7 и 6,3 минут соответственно ($p < 0,001$). Уровень АТ-III и ПрС снижался сразу после операции на 18,8 и 8,9, на первые сутки – на 14,2 и 11,2, на третьи сутки – на 8,8 и 6,3 ($p < 0,001$). **Обсуждение.** Активация процессов свертывания крови с дисбалансом свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем создают условия для образования венозных тромбозов после абдоминопластики, что обосновывает необходимость фармакопрофилактики венозной тромбоэмболии не менее пяти суток. **Заключение.** В раннем послеоперационном периоде абдоминопластика сопровождается активацией плазменной коагуляции, торможением активности фибринолитической системы и уменьшением активности естественных антикоагулянтов.

Ключевые слова: абдоминопластика, плазменный гемостаз, гиперкоагуляция

Для цитирования: Кузьмин В.В., Голубков Н.А., Чернядьев С.А., Солодушкин С.И. Оценка состояния системы плазменного гемостаза в раннем послеоперационном периоде у пациентов после абдоминопластики. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):87–94. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-87-94>

© Кузьмин В. В., Голубков Н. А., Чернядьев С. А., Солодушкин С. И., 2023
© Kuzmin V. V., Golubkov N. N., Chernyadyev S. A., Solodushkin S. I., 2023

Assessment of plasma hemostasis system in the early postoperative period in patients after abdominoplasty

Vjacheslav V. Kuzmin^{1✉}, Nikolaj N. Golubkov², Sergej A. Chernyadyev³,
Svjatoslav I. Solodushkin⁴

¹⁻³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁴ Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

✉ kuzmin612010@mail.ru

Abstract

Introduction Venous thromboembolic complications after abdominoplasty are associated with increased intra-abdominal pressure and altered venous return without taking into account possible changes in the activity of the blood coagulation system. **Purpose of work** was to evaluate the state of the plasma hemostasis system in the early postoperative period in patients after abdominoplasty. **Materials and methods** The study included 100 patients who underwent aesthetic abdominoplasty. Prothrombin (PT), fibrinogen (FG), activated partial thromboplastin time (APTT), soluble fibrin-monomer complexes (SFMC), euglobulin clot lysis (ECL), antithrombin-III (AT-III), and protein C (PrC) levels were evaluated before surgery, immediately after surgery, on the first, third and fifth days after surgery. Statistical data analysis was performed using SPSS 16, Excel 2010 for Windows, using the Kruskal – Wallis criterion. **Results** Coagulation hemostasis was characterized by a decrease in PT immediately after the surgery and on the first day by 13.9 and 5.3, and an increase in PT on the third and fifth days by 12.3 and 15.5 ($p < 0.001$), decrease in FG on the first, third and fifth days by 0.49 g/L, 2.34 g/L, and 2.04 g/L, respectively ($p < 0.001$). SFMC increased at all postoperative stages by 4.7, 8.2, 10.8, and 10.0 times ($p < 0.001$). Inhibition of XII-dependent fibrinolysis was characterized by an increase in ECL time on the first, third and fifth days by 2.8, 9.7, and 6.3 minutes, respectively ($p < 0.001$). AT-III and PrC levels decreased immediately after the surgery by 18.8 and 8.9, on the first day by 14.2 and 11.2, and on the third day by 8.8 and 6.3 respectively ($p < 0.001$). **Discussion** Activation of blood coagulation processes with imbalance of coagulation, anticoagulation, and fibrinolytic systems create conditions for venous thrombosis formation after abdominoplasty, which substantiates the necessity of VTE pharmacoprophylaxis for at least five days. **Conclusion** In the early postoperative period abdominoplasty is accompanied by activation of plasma coagulation, inhibition of fibrinolytic system activity and reduction of natural anticoagulant activity.

Keywords: abdominoplasty, plasma hemostasis, thrombinemia

For citation: Kuzmin VV, Golubkov NN, Chernyadyev SA, Solodushkin SI. Assessment of plasma hemostasis system in the early postoperative period in patients after abdominoplasty. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):87–94. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-87-94>

ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоземболия (ВТЭ) является одним из наиболее опасных послеоперационных осложнений при пластических реконструктивных операциях [1, 2]. Абдоминопластика, как отдельно, так и в сочетании с другими операциями, считается пластической операцией, в большей степени ассоциированной со смертью в результате тромбоземболии легочной артерии [3]. Частота осложнений ВТЭ после абдоминопластики колеблется от 0,3 % до 1,1 % [3, 4]. Развитию венозного стаза и тромбообразования в венах нижних конечностей способствуют повышенное внутрибрюшное давление в результате пликаций апоневроза, продолжительность операции под общей анестезии, послеоперационная иммобилизация и болевой синдром [4, 5]. Причинами развития ВТЭ после абдоминопластики являются изменения венозного возврата, не затрагивающие глубинные процессы изменения системы гемостаза в результате этой операции. В литературе представлены лишь единичные работы, касающиеся изучения системы гемостаза при абдоминопластике [6–8].

Цель работы – оценить состояние системы плазменного гемостаза в раннем послеоперационном периоде у пациентов после абдоминопластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование включало 100 пациентов (женщины) в возрасте от 19 до 58 лет ($41,1 \pm 9,3$), которым была выполнена операция эстетической абдоминопластики в Центре косметологии и пластической хирургии им. С.В. Нудельмана (ЦКиПХ)¹. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации, одобрено ЛЭК ЦКиПХ (протокол от 17.02.2012 № 6). Из исследования были исключены пациенты с тромбофилией в анамнезе. Всем пациенткам проводили фармакопрофилактику ВТЭ, включающую назначение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин (Клексан®) в дозе от 20 до 40 мг) за сутки до операции и в течение первых 4–5 дней после операции.

¹ Статья подготовлена на основе материалов диссертационного исследования Н.А. Голубкова «Тромбопрофилактика при реконструктивных операциях на передней брюшной стенке» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.9 – Хирургия (диссертация защищена в ФГБОУ ВО УГМУ 27.10.2022).

Изучение состояния активности свертывающей системы крови проводили на анализаторе ACL (Instrumentation Laboratory, США) с использованием стандартизированных методик оценки различных звеньев гемостаза [9, 10]. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбин (ПТ) (по Квику), концентрация фибриногена (по Клаусу), активность антитромбина III (АТ-III) и протеина С (ПрС) определяли с помощью наборов Instrumentation Laboratory (США). Активацию свертывания и фибринолиза оценивали по концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) ортофенантролиновым тестом и по времени лизиса эуглобулинового сгустка (ЛЭС) методом исследования XII-а калликреин зависимого фибринолиза наборами фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул, Россия). Исследование системы гемостаза проводили на пяти этапах: до операции (1 этап), после окончания операции (2 этап), на первые (3 этап), третьи (4 этап) и пятые (5 этап) сутки после операции.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS 16,

Excel 2010 для Windows. Параметрические количественные признаки описаны в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95 % доверительного интервала (ДИ). Бинарные признаки представлены абсолютным количеством (абс.) и долей (%). Сравнение изучаемых показателей в сформированной группе проводили с использованием критерия Краскала – Уоллиса и критерия Хи-квадрат. Достоверность отличий учитывали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование состояния системы плазменного гемостаза, проведенное до операции, выявило, что средние значения показателей активности свертывающей, противосвертывающей и фибринолитических систем соответствовали нормальным референсным значениям (табл. 1.). Однако при анализе показателей до операции было обнаружено, что уровень фибриногена превышал референсные значения в 9 % случаев, а уровень РФМК был выше нормальных референсных значений в 21 % случаев. При этом в 10 % случаев концентрация РФМК составила более 10 мг/100 мл, а показатель АЧТВ в 16 % случаев был ниже 24 секунд.

Таблица 1

Исходные показатели активности системы гемостаза до абдоминопластики ($n = 100$)

Показатели	Референсные нормальные значения	Значения до операции M (95 % ДИ)
ПТ, %	70–130	95,1 (93,2;97,0)
АЧТВ, сек	24–36	26,4 (25,8;26,9)
Фибриноген, г/л	2–4	3,34 (3,23;3,46)
РФМК, мг/100 мл	0–4	2,33 (1,30;3,37)
ЛЭС, мин	4–12	5,9 (5,7;6,2)
Антитромбин III, %	75–125	104,9 (102,9;107,0)
Протеин С, %	69–134	98,7 (95,9;101,5)

Анализ показателей коагуляционного звена гемостаза выявил наиболее существенные изменения в значениях ПТ, фибриногена и РФМК на всех этапах исследования (табл. 2.). Было отмечено достовер-

ное снижение ПТ сразу после операции и на первые сутки с последующим значимым повышением ПТ на третьи и на пятые сутки после операции.

Таблица 2

Динамика показателей свертывания крови до и после абдоминопластики ($n = 100$), M (SD)

Показатели	До операции (1 этап)	После операции			
		30 минут (2 этап)	1-е сутки (3 этап)	3-и сутки (4 этап)	5-е сутки (5 этап)
ПТ, %	95,1±9,5	81,2±9,9 $P_{(1-2)} < 0,001$	89,8±9,1 $P_{(1-3)} < 0,001$ $P_{(2-3)} < 0,001$	107,4±11,9 $P_{(1-4)} < 0,001$ $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,001$	110,6±11,4 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(2-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,01$ $P_{(4-5)} < 0,05$
АЧТВ, сек	26,4±2,7	26,5±3,9 -	27,1±3,1 $P_{(1-3)} < 0,01$	26,6±3,2 - -	25,2±3,1 $P_{(1-5)} < 0,01$ - $P_{(3-5)} < 0,01$ $P_{(4-5)} < 0,01$
Фибриноген, г/л	3,34±0,59	2,84±0,65 $P_{(1-2)} < 0,001$	3,83±0,86 $P_{(1-3)} < 0,01$ $P_{(2-3)} < 0,001$	5,68±1,34 $P_{(1-4)} < 0,001$ $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,001$	5,38±1,16 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(2-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,001$ $P_{(4-5)} < 0,01$
РФМК, мг/100 мл	2,3±5,2	11,0±7,3 $P_{(1-2)} < 0,001$	18,9±7,3 $P_{(1-3)} < 0,010$ $P_{(2-3)} < 0,001$	24,9±5,4 $P_{(1-4)} < 0,001$ $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,001$	23,1±6,2 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(2-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,001$ -

Примечание. P – статистическая значимость различий в критерии Краскала – Уоллиса; 1, 2, 3, 4, 5 – этапы исследования, по отношению к которым отличие имеет статистическую значимость при множественном сравнении в критерии Краскала – Уоллиса.

Концентрация фибриногена после операции претерпевала изменения, аналогичные изменениям ПТ: первоначально достоверное снижение ФГ сразу после операции на 0,5 г/л и последующее достоверное увеличение ФГ на первые, третьи и пятые сутки соответственно на 0,49, 2,34 и 2,04 г/л к уровню ФГ до операции. Концентрация РФМК достоверно увеличивалась сразу после операции, на первые и третьи суток после операции. В дальнейшем наблюдалось достоверное снижение концентрации РФМК на пятые сутки к концентрации РФМК на третьи сутки. При этом на пятые сутки сохранялся достоверно высокий уровень концентрации РФМК по сравнению с уровнями РФМК до операции, сразу после операции и на первые сутки после операции. Время АЧТВ после операции претерпевало меньшие изменения на этапах исследования. Только на первые сутки отмечалось достоверное увеличение времени АЧТВ по отношению к времени АЧТВ до операции, а на пятые сутки выявлено

достоверное снижение времени АЧТВ к времени АЧТВ до операции, на первые и третьи сутки после операции.

Фибринолитическое и противосвертывающее звенья плазменного гемостаза оценивали по изменению времени лизиса эуглобулинового сгустка (ЛЭС) и динамике уровня физиологических антикоагулянтов антитромбина III (АТ-III) и протеина С (ПрС) на тех же пяти этапах (табл. 3). Сразу после окончания операции продолжительность ЛЭС не претерпевала существенных изменений. Затем на первые сутки после операции наблюдалось достоверное увеличение времени ЛЭС на 2,8 мин к времени ЛЭС до операции. Максимальное торможение XII-а зависимого фибринолиза наблюдалось на третьи сутки после операции с достоверным увеличением времени ЛЭС на 9,7 мин ко времени ЛЭС до операции. На пятые сутки время ЛЭС достоверно превышало исходные значения на 6,3 мин.

Таблица 3

Динамика показателей фибринолиза и физиологических антикоагулянтов до и после абдоминопластики ($n = 100$), M (SD)

Показатели	До операции (1 этап)	После операции			
		30 минут (2 этап)	1-е сутки (3 этап)	3-и сутки (4 этап)	5-е сутки (5 этап)
ЛЭС, мин	5,9±1,0	6,2±1,6 -	8,7±2,4 $P_{(1-3)} < 0,001$ $P_{(2-3)} < 0,001$	15,6±7,1 $P_{(1-4)} < 0,001$ $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,001$	12,2±6,3 $P_{(1-5)} < 0,001$ $P_{(2-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,01$ $P_{(4-5)} < 0,01$
Антитромбин III, %	104,9±10,4	86,9±16,8 $P_{(1-2)} < 0,001$	90,7±12,7 $P_{(1-3)} < 0,01$ $P_{(2-3)} < 0,05$	96,1±13,9 $P_{(1-4)} < 0,001$ $P_{(2-4)} < 0,001$ $P_{(3-4)} < 0,01$	104,5±14,7 - $P_{(2-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,001$ $P_{(4-5)} < 0,01$
Протеин С, %	98,7±14,0	89,8±14,8 $P_{(1-2)} < 0,001$	87,5±12,5 $P_{(1-3)} < 0,001$ $P_{(2-3)} < 0,05$	92,4±13,0 $P_{(1-4)} < 0,001$ - $P_{(3-4)} < 0,001$	102,2±14,0 - $P_{(2-5)} < 0,001$ $P_{(3-5)} < 0,001$ $P_{(4-5)} < 0,001$

Примечание. P – статистическая значимость различий в критерии Краскала – Уоллиса; 1, 2, 3, 4, 5 – этапы исследования, по отношению к которым отличие имеет статистическую значимость при множественном сравнении в критерии Краскала – Уоллиса.

Активность антитромбина III претерпевала существенные изменения в первые трое суток после операции. Так, сразу после окончания операции, на первые и третьи сутки после операции уровень активности АТ-III был достоверно ниже уровня активности АТ-III до операции. Наибольшее снижение уровня активности АТ-III наблюдалось сразу после окончания операции. В дальнейшем с первых по пятые сутки после операции наблюдали достоверный

рост уровня активности АТ-III к уровню активности АТ-III сразу после окончания операции. На пятые сутки активность АТ-III соответствовала дооперационному уровню. Активность второго из физиологических ингибиторов свертывания крови протеина С характеризовалась аналогичными изменениями, как и активность АТ-III. Сразу после операции, на первые и третьи сутки после операции наблюдали достоверное снижение уровня активности ПрС к

уровню активности ПрС до операции. Максимальное снижение уровня ПрС выявлено на первые сутки после операции с достоверным его увеличением на третьи и пятые сутки после операции. На пятые сутки после операции уровень активности ПрС соответствовал его дооперационному уровню.

ОБСУЖДЕНИЕ

ВТЭ, включающая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, является распространенным осложнением у больных, перенесших хирургические и иные вмешательства [11–14]. Причиной венозного тромбоза является замедление кровотока (стаз) в венах нижних конечностей, повреждение сосудистой стенки, дисфункция эндотелия и повышение способности крови к свертыванию (тромбофилии). Провоцирующую роль играют хирургические манипуляции в области крупных венозных магистралей (операции на тазобедренном и коленном суставах, органах малого таза) [13]. Риск ВТЭ повышают злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность, беременность и ее осложнения, инфекции, кровопотеря, обширные ожоги и т.д. [12, 15, 16]. В пластической хирургии ВТЭ ассоциированы с абдоминопластикой и представляют опасность в связи с высокой заболеваемостью и даже смертностью при их возникновении [17–19]. В обзоре по данным трех ретроспективных исследований T. Staalesen с соавт. показали, что ВТЭ является основным послеоперационным осложнением с частотой от 2 до 8 % [20]. Более высокая частота ВТЭ была отмечена при круговой абдоминопластике и сочетании абдоминопластики с другими пластическими и непластическими операциями [1, 21]. Высокая частота развития ВТЭ после абдоминопластики объясняется снижением венозного возврата через нижнюю полую вену в результате повышения внутрибрюшного давления при плакации апоневроза [2, 5, 17]. Анализ публикаций показал, что большинство исследователей в своих работах по пластической хирургии не затрагивают глубинные процессы изменения системы гемостаза при больших пластических и реконструктивных операциях.

Изменения во всех звеньях системы гемостаза были отмечены при крупных хирургических вмешательствах и тяжелой травме, что обусловлено обширным повреждением ткани, стимулирующим активацию тромбообразования в зоне операции [12, 13, 15]. Операционная травма индуцирует массивный выход тромбопластина из травмированных тканей и мощную активацию коагуляционного процесса, который приводит к значительному ускорению протекания энзиматических реакций с активацией тромбообразования и развитием гиперкоагуляции, создавая условия для развития венозных тромбозов [22].

Исследования плазменного гемостаза в пластической хирургии представлены единичными публикациями [6–8]. В исследовании А.М. Colwell с соавт. у 21 пациентки с абдоминопластикой было отмечено достоверное увеличение уровня тром-

бина во время операции в 1,3 раза и в 1,4 раза через 24 часа, что свидетельствовало о повышении активности коагуляционного каскада с развитием состояния гиперкоагуляции и риске тромбоэмболических осложнений [6]. Исследование было ограничено одними сутками и дальнейшего продолжения не получило. В исследовании D. Zavlin с соавт. при реконструктивной операции на молочной железе свободным лоскутом из передней брюшной стенки у 100 пациенток изучали систему гемостаза до, во время и в первые, вторые сутки после операции с контролем протромбинового времени, АЧТВ и параметров тромбоэластограммы [23]. Состояние гиперкоагуляции в раннем послеоперационном периоде с развитием тромботических осложнений было выявлено у пяти пациенток. При поиске публикаций в системе PubMed по ключевым словам, относящимся к теме исследования, найдены работы по статистике тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии при пластических и реконструктивных операциях [3, 21, 24] и работы по определению риска ВТЭ на основании клинических и анамнестических данных [1, 17, 26, 27]. Эти публикации раскрывают проблему ВТЭ с позиций оценки факторов риска венозных тромбозов, необходимости стратификации пациентов по группам рисков ВТЭ и важности клинической оценки безопасности и эффективности различных вариантов фармакопрофилактики ВТЭ.

В нашем исследовании впервые представлены данные активности свертывающей системы крови в динамике до пятых суток послеоперационного периода. Выявлены существенные изменения коагуляционного звена гемостаза в показателях ПТ, фибриногена и РФМК на всех этапах исследования. Мы наблюдали существенное снижение ПТ в день операции, что можно объяснить потреблением факторов внешнего пути свертывания крови (I, II, V, VII и X факторов свертывания), связанным с кровотечением при хирургическом вмешательстве, а также возможным нарушением функции печени в результате наркоза и воздействия операционного стресса. Снижение уровня фибриногена после операции также, как и снижение ПТ, объясняется его потреблением для образования фибрина при повреждении сосудов во время хирургического вмешательства. Дальнейший рост ПТ на третьи и пятые сутки после операции был обусловлен активацией коагуляционного звена гемостаза в раннем послеоперационном периоде [28]. При этом гиперфибриногемия, наблюдаемая на третьи и пятые сутки после операции, могла быть индуцирована системной воспалительной реакцией на операционную травму, поскольку фибриноген относится к острофазным белкам, уровень которых увеличивается при воспалительном процессе [29]. Поэтому наблюдаемое снижение его концентрации с третьих к пятым суткам после операции на 5,4 % следует рассматривать как положительную динамику с позиции снижения выраженности системной воспалительной реакции. Однако сохраняющаяся на пятые сутки в 92 % слу-

чаев гиперфибриногенемия оставалась фактором риска ВТЭ из-за возможного ухудшения вязкостных свойств крови [29]. Уровень фибрин-мономерных комплексов характеризовался увеличением их концентрации сразу после операции и до пятых суток послеоперационного периода. При этом на пятые сутки не отмечено существенного уменьшения концентрации РФМК по сравнению с третьими сутками. Повышенные значения РФМК, который является маркером тромбинемии [30], свидетельствовали о сохранении на высоком уровне деградации фибрина и риске тромбообразования при прочих неблагоприятных условиях. Существенные изменения активированного частичного тромбопластинового времени произошли на двух этапах исследования: в первые сутки с увеличением АЧТВ на 2,7 % и на пятые сутки после операции с уменьшением АЧТВ на 4,5 %. Полученные показатели АЧТВ на пятые сутки свидетельствовали об активизации внутренней системы свертывания с участием X-фактора свертывания и, возможно, о недостаточной антикоагуляционной терапии НМГ в этот период времени, поскольку на пятые сутки после операции в 47 % случаев фармакотерапия НМГ была уже отменена, а в 29 % случаев продолжалась в дозе эноксапарина 20 мг/сут. Только в 24 % случаев пациенты на пятые сутки получали эноксапарин в дозе 40 мг/сут.

Активность XII-а зависимого фибринолиза при окончании операции, определяемая по времени лизиса эуглобулинового сгустка (ЛЭС), оставалась

без существенных изменений по сравнению с исходными значениями, что, вероятно, связано с отсутствием в данный период выраженного влияния операционной травмы на уровень плазминогена и на плазменные факторы, участвующие в активации фибринолиза. Важным было выявление значительного торможения XII-а зависимого фибринолиза на третьи сутки после операции с увеличением времени продолжительности ЛЭС в 2,6 раза и сохранением повышенного времени продолжительности ЛЭС в 2,1 раза на пятые сутки после операции. В то же время наблюдались противоположные изменения в активности физиологических антикоагулянтов АТ-III и ПрС. Сразу после операции, на первые и третьи сутки после операции наблюдалось снижение их активности по сравнению с исходными данными. Восстановление активности АТ-III и ПрС до предоперационного уровня отмечено только на пятые сутки после операции. Полученные данные свидетельствуют об ограниченном противодействии естественных антикоагулянтов повышенной плазменной коагуляции и торможении фибринолиза, индуцированными в ближайшие сутки после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абдоминопластика в раннем послеоперационном периоде сопровождается активацией плазменной коагуляции, торможением активности фибринолитической системы и уменьшением активности естественных антикоагулянтов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЦКиПХ (протокол от 17.02.2012 № 6).

Информированное согласие получено у всех пациентов, вошедших в исследование.

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

The authors state that there was no external funding in the conduct of the study.

Ethics approval

The study was approved by the Local Clinic Ethics Committee of Cosmetology and Plastic Surgery Center (protocol No. 6 dated 17.02.2012)

Informed consent was obtained from all patients who entered the study.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Mittal P, Heuft T, Richter DF, Wiedner M. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis after abdominoplasty and liposuction: A review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(2):473–482. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01576-2>.
2. Kraft CT, Janis JE. Deep venous thrombosis prophylaxis. *Clin Plast Surg*. 2020;47(3):409–414. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2020.03.002>.
3. Kalmar ChL, Thayer WP, Kassiss S et al. Pulmonary embolism risk after cosmetic abdominoplasty and functional panniculectomy. *Ann Plas. Surg* 2022;89(6):664–669. <https://doi.org/10.1097/SAP.00000000000003281>.
4. Sergesketter AR, Shammas RS, Geng Y et al. Tracking complications and unplanned healthcare utilization in aesthetic surgery: an analysis of 214,504 patients using the TOPS database. *Plast Reconstr Surg*. 2023;151(6):1169–1178. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000010148>.
5. Кутырев Д.В., Кузьмин В.В., Нудельман С.В., Голубков Н.А. Периоперационное изменение параметров внутрибрюшного давления при абдоминопластике. *Уральский медицинский журнал*. 2011;92(14):139–142.

- Kutyrev DV, Kuzmin VV, Nudelman SN, Golubkov NA. Perioperative changes in parameters of intra-abdominal pressure in abdominoplasty. *Ural Medical Journal*. 2011;92(14):139–142. (In Russ.).
6. Colwell AM, Reish RG, Kuter DJ et al. Abdominal contouring procedures increase activity of the coagulation cascade. *Ann Plast Surg* 2012;69(2):129–133. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318226b38b>.
 7. Кузьмин В.В., Нудельман С.В., Голубков Н.А., Крохалева А.В. Использование антифибринолитических препаратов при абдоминопластике, сочетанной с липосакцией. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2012;1:54–62.
Kuzmin VV, Nudelman SN, Golubkov NA, Ckrohaleva AV. Use of antifibrinolytics in abdominoplasty combined with liposuction. *Annals of Plastic, Reconstructive Aesthetic Surgery*. 2012;1:54–62. (In Russ.).
 8. Verolino P, Sagnelli C, Grella R et al. The impact of direct oral anticoagulant prophylaxis for thromboembolism in thrombophilic patients undergoing abdominoplastic surgery. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(3):476. <https://doi.org/10.3390/healthcare10030476>.
 9. Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. *Онкогематология*. 2015;10(3):73–77. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91>.
Lipets EN, Ataullakhanov FI, Panteleev MA. Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. *Oncohematology*. 2015;10(3):73–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2015-10-3-73-91>.
 10. Антропова И.П., Рейно Е.В., Юшков Б.Г. Клоттинговые тесты и молекулярные маркеры в оценке коагуляционных изменений на фоне антитромботической профилактики дабигатраном после крупных ортопедических операций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(1):25–30. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-25-30>.
Antropova IP, Reino EV, Yushkov BG. The clotting tests and molecular markers in evaluating of coagulation alterations against the background of anti-thrombotic prevention by Dabigatran after large orthopedic operations. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(1):25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-25-30>.
 11. Allen CJ, Karcutskie CA, Zebib L et al. Coagulation changes following combined ablative and reconstructive breast surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6):923e–930e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002177>.
 12. Хороненко В.Э., Чиссов В.И., Суворин П.А., Баскаков Д.С. Периоперационная профилактика венозных тромбозомболических осложнений в плановой онкохирургии. *Исследования и практика в медицине*. 2016;3(4):61–69. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-4-7>.
Khoronenko VE, Chissov VI, Suvorin PA, Baskakov DS. Perioperative prophylaxis of venous thromboembolism in routine oncosurgery. *Research and Practice in Medicine*. 2016;3(4):61–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-4-7>.
 13. Cheng J, Fu Z, Zhu J et al. The predictive value of plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and D-dimer for deep venous thrombosis following surgery for traumatic lower limb fracture. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):3385–3392. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1604>.
 14. Tsantes AG, Papadopoulos DV, Trikoupi IG et al. Rotational thromboelastometry findings are associated with symptomatic venous thromboembolic complications after hip fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2021;479(11):2457–2467. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001832>.
 15. Meizoso JP, Ray JJ, Allen CJ et al. Hypercoagulability and venous thromboembolism in burn patients. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):43–48. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398380>.
 16. Mulder MB, Proctor KG, Valle EJ et al. Hypercoagulability after resection of thoracic malignancy: A prospective evaluation. *World J Surg*. 2019;43(12):3232–3238. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05123-7>.
 17. Marangi GF, Segreto F, Poccia I et al. Thromboprophylaxis in abdominoplasty: Efficacy and safety of a complete perioperative protocol. *Arch Plast Surg*. 2016;43(4):360–364. <https://doi.org/10.5999/aps.2016.43.4.360>.
 18. Revilla-Peñaloza F, Olsoff-Pagovich PJ, Ochoa-Gomez JR et al. Randomized trial of deep vein thrombosis chemoprophylaxis with Bemiparin and Enoxaparin in patients with moderate to high thrombogenic risk undergoing plastic and reconstructive surgery procedures. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(3):820–299. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01573-5>.
 19. Verolino P, Sagnelli C, Grella R et al. The impact of direct oral anticoagulant prophylaxis for thromboembolism in thrombophilic patients undergoing abdominoplastic surgery. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(3):476. <https://doi.org/10.3390/healthcare10030476>.
 20. Staalesen T, Elander A, Strandell A, Bergh Ch. A systematic review of outcomes of abdominoplasty. *J Plast Surg Hand Surg*. 2012;46(3–4):139–144. <https://doi.org/10.3109/2000656X.2012.683794>.
 21. Keyes GR, Singer R, Iverson RE, Nahai F. Incidence and predictors of venous thromboembolism in abdominoplasty. *Aesthet Surg J*. 2018;38(2):162–173. <https://doi.org/10.1093/asj/sjx154>.
 22. Антропова И.П., Юшков Б.Г. Исходное функциональное состояние эндотелия и реакция системы гемостаза на крупные хирургические вмешательства. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2015;4(64):50–58.
Antropova IP, Yushkov BG. Initial endothelial function and changes of hemostasis in major surgery. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2015;4(64):50–58. (In Russ.).

23. Zavlin D, Chegiredy V, Jubbal KT et al. Management of microsurgical patients using intraoperative unfractionated heparin and thromboelastography. *J Reconstr Microsurg.* 2019;35(3):198–208. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1670683>.
24. Winocour J, Gupta V, Ramirez JR et al. Abdominoplasty: risk factors, complication rates, and safety of combined procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5):597e–606e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001700>.
25. Iorio ML, Venturi ML, Davison SP. Practical guidelines for venous thromboembolism chemoprophylaxis in elective plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(2):413–423. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000908>.
26. Zhou H, Hu Y, Li X et al. Assessment of the risk of venous thromboembolism in medical inpatients using the Padua prediction score and Caprini risk assessment model. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(11):1091–1104. <https://doi.org/10.5551/jat.43653>.
27. Голубков Н.А., Чернядьев С.А., Кузьмин В.В., Шадурский Н.Н. Моделирование риска венозных тромбоемболических осложнений с применением шкал Каприни при абдоминопластике. *Уральский медицинский журнал.* 2019;1(169):89–93. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.01.39>.
Golubkov NA, Ckrohaleva AV, Kuzmin VV, Shadurskii NN. Modeling the risk of venous thromboembolic complications with the use of Caprini scales during abdominoplasty. *Ural Medical Journal.* 2019;1(169):89–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.01.39>.
28. Kobayashi T, Akiyama T, Mawatari MJ. Predictors of preoperative deep vein thrombosis in hip fractures: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Sci.* 2023;28(1):222–232. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2021.08.013>.
29. Bin G, Xinxin Y, Fan L et al. Serum fibrinogen test performs well for the diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2020;35(9):2607–2612. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.04.081>.
30. Takeshima M, Ishikawa H, Ogasawara M et al. The usefulness of the combination of D-dimer and soluble fibrin monomer complex for diagnosis of venous thromboembolism in psychiatric practice: A prospective study. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:239–246. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S307689>.

Сведения об авторах

В. В. Кузьмин

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии,
реаниматологии, токсикологии,
kuzmin612010@mail.ru

Н. А. Голубков

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры хирургических болезней,
сердечно-сосудистой хирургии,
реконструктивной и пластической хирургии,
golubkov.plastic-surgery@mail.ru

С. А. Чернядьев

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой хирургических болезней, сердечно-
сосудистой хирургии, реконструктивной и
пластической хирургии,
chsa-surg@mail.ru

С. И. Солодушкин

кандидат физико-математических наук, доцент
кафедры вычислительной математики,
s.i.solodushkin@urfu.ru

Information about the authors

V. V. Kuzmin

Doctor of Science (Medicine), Professor of the
Department of Anesthesiology, Reanimatology,
Toxicology,
kuzmin612010@mail.ru

N. N. Golubkov

PhD (Medicine),
Assistant of the Department of Surgical Diseases,
Cardiovascular Surgery, Reconstructive and Plastic
Surgery,
golubkov.plastic-surgery@mail.ru

S. A. Chernyadyev

Doctor of Science (Medicine),
Professor, Head of the Department of Surgical
Diseases, Cardiovascular Surgery,
Reconstructive and Plastic Surgery,
chsa-surg@mail.ru

S. I. Solodushkin

PhD (Physics and Mathematics), Associate Professor
of the Department of Computational Mathematics,
s.i.solodushkin@urfu.ru

Статья поступила в редакцию 30.05.2023;
одобрена после рецензирования 03.07.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 30.05.2023;
approved after reviewing 03.07.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):95–102.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):95–102.

Клиническое наблюдение

УДК 616.37-002-07

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-95-102>

Применение диагностического алгоритма дифференциальной диагностики у пациентки с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом

Анатолий Афанасьевич Баулин¹, Людмила Анатольевна Аверьянова^{2✉},
Владимир Анатольевич Баулин³, Ольга Александровна Баулина⁴

^{1,3,4} Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

² Клиническая больница № 6 имени Г.А. Захарьина, Пенза, Россия

✉ mila.averria@mail.ru

Аннотация

Введение. Среди заболеваний ургентной патологии ведущее место принадлежит острому панкреатиту, который уступает лишь острому аппендициту и острому холециститу. Причем значительную долю занимают легкие формы, которые составляют 85 %. В Клинических рекомендациях по острому панкреатиту в разделе «Профилактика и диспансерное наблюдение» рекомендовано регулярное диспансерное наблюдение у врача-гастроэнтеролога и врача-хирурга. Однако данная нозология согласно Приказу Минздрава РФ от 15.03.2022 № 168Н в диспансерное наблюдение не включена. В связи с этим пациенты остаются без должного внимания врачей при выписке из стационаров либо при отказе от госпитализации после обследования в условиях приемного отделения. **Цель работы** – на клиническом примере пациентки с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом представить результат применения диагностического алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний и выявления патологии желудочно-кишечного тракта. **Материалы и методы.** Проведен анализ медицинской документации пациентки 59 лет, неоднократно обращавшейся в сеть поликлиник и стационаров, оказывающих экстренную специализированную медицинскую помощь при рецидивирующем абдоминальном синдроме. **Результаты и обсуждение.** В данном клиническом наблюдении рецидивирующего абдоминального синдрома у пациентки была выявлена билиарная маска острого панкреатита. В амбулаторных условиях с помощью разработанного диагностического алгоритма выявлены: холедохолитиаз, юктапапиллярный дивертикул двенадцатиперстной кишки (ДПК) и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Поставленный диагноз позволил грамотно выполнить лечение и привести к выздоровлению пациентки. Благодаря диспансерному наблюдению и дополнительным методам исследования согласно разработанному алгоритму выявлены: юктапапиллярный дивертикул ДПК, который может не визуализироваться при видеоэзофагогастродуоденоскопии с прямой оптикой, а также протоковые камни, которые не всегда визуализируются при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании и выявляются при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии либо эндоскопической ультрасонографии. В диагностике желудочно-кишечных заболеваний могут возникать трудности, связанные с вариабельностью клинического течения и полиморфизмом симптоматики у пациентов. Такое течение заболеваний обуславливает сложности на этапе поступления пациентов в приемное отделение клиник, может вызывать диагностические ошибки, которые приводят к неправильной тактике лечения. **Заключение.** Применение алгоритма, основанного на оценке клинических критериев, в совокупности с инструментальными методами визуализации и лабораторными тестами позволило оптимизировать процесс диагностики и способствовало выбору оптимальной терапии и хирургической тактики лечения больной с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом.

Ключевые слова: острый панкреатит, абдоминальная боль, рецидивирующее течение, амбулаторная хирургия, диагностический алгоритм

Для цитирования: Баулин А.А., Аверьянова Л.А., Баулин В.А., Баулина О.А. Применение диагностического алгоритма дифференциальной диагностики у пациентки с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):95–102. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-95-102>

© Баулин А. А., Аверьянова Л. А., Баулин В. А., Баулина О. А., 2023

© Baulin A. A., Averyanova L. A., Baulin V. A., Baulina O. A., 2023

Application of a diagnostic algorithm for differential diagnosis in a patient with recurrent abdominal pain

Anatoly A. Baulin¹, Lyudmila A. Averyanova^{2✉}, Vladimir A. Baulin³, Olga A. Baulina⁴

¹ Penza Institute for Advanced Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia

¹² Clinical Hospital No 6 named after G.A. Zakharina, Penza, Russia
✉ mila.averria@mail.ru

Abstract

Introduction Among the diseases of urgent pathology the leading place belongs to acute pancreatitis, which is second only to acute appendicitis and acute cholecystitis. Moreover, a significant share is occupied by mild forms, which account for 85%. In the Clinical Recommendations for Acute pancreatitis in the section “Prevention and dispensary monitoring”, the authors recommend regular dispensary monitoring by a gastroenterologist and a surgeon. However, this nosology according to the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 03.15.2022 No 168N is not included in the dispensary observation. In this regard, patients remain without proper attention of doctors when they are discharged from hospitals, or when they refuse hospitalization after examination in the emergency room. **The aim of the work** – is to present the result of applying the diagnostic algorithm of differential diagnosis of diseases and detection of gastrointestinal tract pathology on the clinical example of a patient with recurrent abdominal pain syndrome. **Materials and methods** The analysis of medical records of a 59-year-old patient who repeatedly applied to the network of polyclinics and hospitals providing emergency specialized medical care for recurrent abdominal syndrome was carried out. **Results and discussion** In this clinical observation of recurrent abdominal syndrome in a patient, the biliary mask of acute pancreatitis was revealed. In outpatient conditions using the developed diagnostic algorithm, choledocholithiasis, juxtapapillary diverticulum of the duodenum and hernia of the esophageal aperture of the diaphragm were detected. The diagnosis made it possible to perform the treatment competently and lead to the patient's recovery. Thanks to the dispensary observation and additional methods of investigation according to the developed algorithm, the following were detected: juxtapapillary diverticulum of the duodenum, which may not be visualized at video esophagogastroduodenoscopy with direct optics, as well as ductal stones, which are not always visualized at transabdominal ultrasound and are detected at endoscopic retrograde cholangiopancreatography or endoscopic ultrasonography. Difficulties may arise in the diagnosis of gastrointestinal diseases due to the variability of the clinical course and polymorphism of symptoms in this category of patients. Such a course of diseases causes difficulties at the stage of patients' admission to the emergency room of clinics, can lead to diagnostic errors that lead to incorrect treatment tactics. **Conclusion** The application of an algorithm based on the assessment of clinical criteria in conjunction with instrumental imaging methods and laboratory tests allowed to optimize the diagnostic process and facilitated the choice of optimal therapy and surgical tactics for the treatment of the patient with recurrent abdominal pain syndrome.

Keywords: acute pancreatitis, abdominal pain, recurrent course, outpatient surgery, diagnostic algorithm

For citation: Baulin AA, Averyanova LA, Baulin VA, Baulina OA. Application of a diagnostic algorithm for differential diagnosis in a patient with recurrent abdominal pain syndrome. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):95–102. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-95-102>

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в хирургической практике требуют особого внимания со стороны врачей, как в стационарах клиник, так и в амбулаториях [1–5]. Поэтому главной задачей при лечении больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости является улучшение результатов их обследования [1]. В последние годы отмечается рост числа больных с заболеванием «острый панкреатит», которое может переходить в тяжелые формы с высокой летальностью. Согласно действующим кли-

ническим рекомендациям по острому панкреатиту заболевание входит в тройку лидеров среди заболеваний ургентной патологии, его доля в структуре патологий составляет 23 %, что является значимой социально-экономической проблемой, ведь большая часть пациентов – люди трудоспособного возраста [6, 7]. Согласно статистическим показателям 2013 г. заболеваемость острым панкреатитом в Санкт-Петербурге находилась на первом месте, опережая острый аппендицит и острый холецистит [8]. Заболеваемость острым панкреатитом в Пензе занимает третье место среди патологий ургентной

хирургии, у большей части пациентов данное заболевание протекает в легкой форме, и после купирования болевого синдрома больные выписываются без диспансерного наблюдения [9].

Цель работы – на клиническом примере пациентки с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом представить результат применения диагностического алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний и выявления патологии желудочно-кишечного тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Медицинская документация по данному клиническому наблюдению была размещена в региональной информационно-аналитической медицинской системе Пензенской области (РИАМС) «ПроМед», в которой в режиме реального времени ведется персонализированный учет пациентов, получивших медицинскую помощь, и обеспечивается доступ к актуальной информации для врачей поликлиник и стационаров.

При описании клинического случая были использованы: амбулаторная карта пациентки (обращение в кабинет хирурга, терапевта, гастроэнтеролога Городской поликлиники № 12 в марте 2022 г.), история болезни пациентки, находившейся на стационарном лечении в Клинической больнице № 6 имени Г.А. Захарьина в октябре 2022 г., результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, результаты эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), данные компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастом от 02.11.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка 59 лет обратилась в клинику в октябре 2022 г. с жалобами на интенсивную, острую боль в области эпигастрия, иррадиирующую в левое подреберье и лопатку. Боль сопровождалась тошнотой и трехкратной рвотой после обильного приема пищи. Пациентка отмечала усиление боли с неприятным привкусом во рту ночью, в горизонтальном положении. Из анамнеза заболевания известно, что боль в животе беспокоила пациентку с марта 2022 г. с периодической положительной динамикой после приема спазмолитических препаратов и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Выявлено, что за 2022 г. пациентка обращалась за медицинской помощью несколько раз в разные лечебно-профилактические учреждения.

Первый эпизод относился к марту 2022 г., когда стали беспокоить приступообразные опоясывающие боли в эпигастрии. Данных за экстренную хирургическую патологию выявлено не было. Показаний для госпитализации в хирургический стационар на момент осмотра также не было. Общий анализ крови: лейкоциты – $10,5 \times 10^{12}/л$, эритроциты – $4,68 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 142 г/л. Общий анализ мочи: удельный вес – 1 010, белок – отрицательно, эпителий плоский – большое количество; лейкоциты – единичные в поле зрения. При ультразвуковом исследовании органов

брюшной полости (УЗИ ОБП) обнаружены признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе, признаки хронического холецистита. Пациентка направлена на амбулаторное лечение, назначены спазмолитические препараты и ИПП.

Обострение болевого синдрома произошло через полтора месяца, провоцирующим фактором стало нарушение диеты. При проведении УЗИ ОБП выявлены признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе, признаки хронического панкреатита. Пациентка обращалась за помощью в поликлинику к терапевту и гастроэнтерологу, был выставлен диагноз: Обострение хронического холецисто-панкреатита. Повторно были назначены спазмолитическая терапия и ИПП. Дополнительные методы исследования назначены не были в связи с купированием болевого синдрома после приема препаратов. Из анамнеза жизни известно, что больная ведет малоподвижный образ жизни, имеет ожирение 2 степени, ишемическую болезнь сердца (ИБС), атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническую болезнь 2 стадии, 2 степени, риск 3 (высокий). Снижение качества жизни обусловлено преимущественно физическим компонентом здоровья (при анализе результатов, полученных с помощью опросника качества жизни по шкале SF-12: психологический компонент здоровья составил 62,1, физический компонент здоровья – 33,4). Интенсивность боли в животе – до 7 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

В октябре 2022 г. боль возобновилась с прежней интенсивностью. Пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом «Острый панкреатит». Выполнено УЗИ органов брюшной полости, выявившее УЗ-признаки диффузных изменений в печени и поджелудочной железе, желчную гипертензию, дилатацию холедоха. Проведена инфузионная, спазмолитическая, антисекреторная терапия. На фоне положительной динамики больная была выписана на амбулаторное лечение.

Через две недели в связи с сохраняющимся болевым синдромом, недостаточной эффективностью проводимого лечения пациентка вновь доставлена скорой медицинской помощью в стационар дежурной больницы. При выполнении стандартных исследований зарегистрированы: повышение СОЭ, высокий уровень амилазы (1060,4 Ед/л). При УЗИ ОБП обнаружены признаки диффузных изменений в печени, поджелудочной железе, признаки хронического бескаменного холецистита в стадии нестойкой ремиссии, дилатация холедоха. Результат ЭГДС – поверхностный рефлюкс-гастрит. Согласно клиническим рекомендациям, следуя разработанному диагностическому алгоритму (рис. 1), пациентке было выполнено КТ органов брюшной полости с контрастом.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

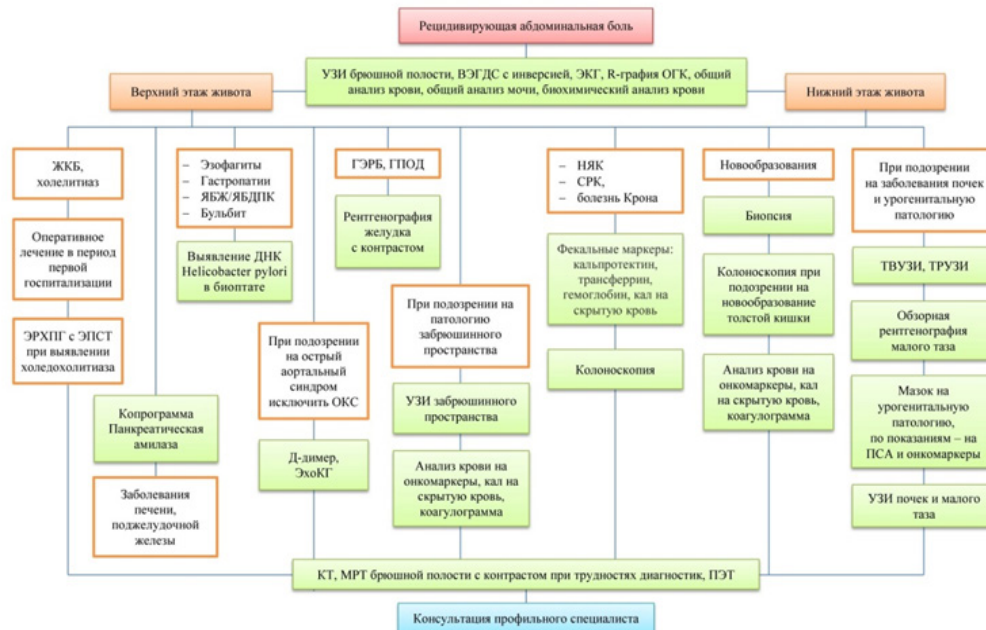


Рис. 1. Диагностический алгоритм при рецидивирующей абдоминальной боли

При КТ органов брюшной полости с контрастом обнаружено объемное образование (рис. 2), которое было локализовано между ДПК и головкой поджелудочной железы и содержало контрастное вещество, остатки пищи и воздух. В результате выявлен дивертикул в периапулярной зоне БДС (большой дуоденальный сосочек), классифицируемый как юктапапиллярный дивертикул (ЮПД). Известно, что данная патология диагностируется с помощью дуоденоскопов с прямой оптикой в 75 % случаев, при этом сложно дать его характеристику и оценить их взаимоотношение с БДС в связи с ограниченным углом обзора кишки. Визуализирована расширенная панкреатическая часть холедоха, которая позволила заподозрить дисфункцию билиарного тракта (рис. 3).



Рис. 2. КТ органов брюшной полости с контрастом: визуализирован дивертикул области БДС

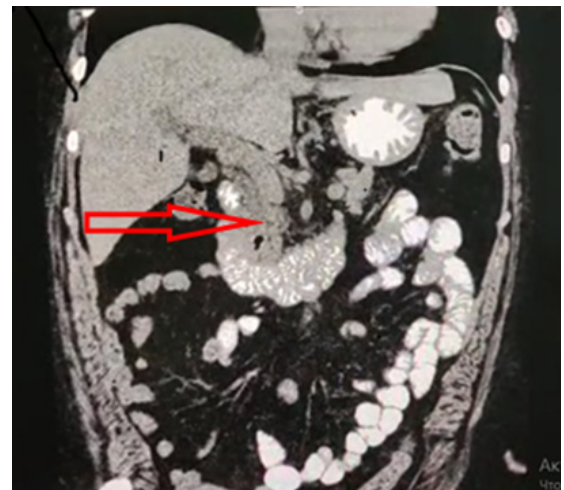


Рис. 3. КТ органов брюшной полости с контрастом: визуализирована расширенная панкреатическая часть холедоха

В связи с наличием ЮПД и дилатацией холедоха до 12 мм хирургами было решено выполнить ЭРХПГ с эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭПСТ). По данным рентгенограммы во время оперативного вмешательства диаметр холедоха составил 15 мм, в дистальной части были выявлены конкременты. Выполнены ЭПСТ на 12 часах до 10 мм, литоэкстракция, баллонным экстрактором эвакуировано два конкремента неправильной формы диаметром 10 мм, 12 мм и сладж, восстановлен нормальный желчеотток, состояние пациентки нормализовалось (рис. 4).

Кроме того, при выполнении КТ органов брюшной полости с контрастом у больной была выявлена грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) (рис. 5). Данная патология потребовала назначения рентгеноскопии желудка с контрастом амбулаторно, целенаправленного режима питания

и консервативного лечения. Установлен диагноз «Холедохолитиаз, юкстапапиллярный дивертикул двенадцатиперстной кишки, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы».

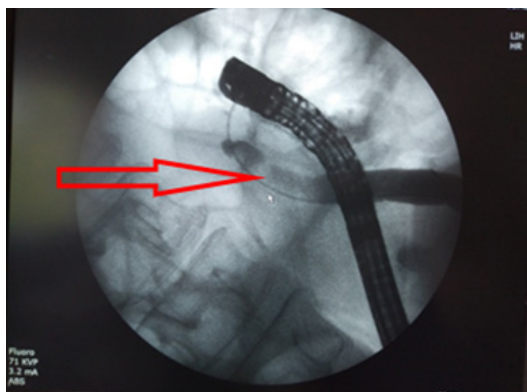


Рис. 4. ЭРХПГ: обнаружены конкременты холедоха и сладж



Рис. 5. КТ органов брюшной полости с контрастом: визуализирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

На фоне проводимого оперативного и консервативного лечения через семь суток боль регрессировала до 1 балла по ВАШ. На протяжении последующих двух месяцев эпизодов возобновления боли не было.

В результате анализа данного случая была выявлена группа пациентов, повторно обращающихся за медицинской помощью с подобными болевыми абдоминальными синдромами, анализ которой нами планируется на следующем этапе. Разработана схема диагностического алгоритма, которую планируем ввести в практику городской поликлиники

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье продемонстрирован клинический случай рецидивирующего абдоминального болевого синдрома, протекающего под маской острого панкреатита. При обращении пациента в многопрофильную областную клинику и тщательном сборе анамнеза врачи обратили внимание не только на повторяющиеся боли в животе, но также на отсутствие возможности выполнения высокоинформативных методов исследования в центральной районной больнице, где была оказана специализированная помощь. В многопрофильном стационаре количество пациентов, доставляемых из районов, составляет около 40 % [10–13]. После проведения первичного обследования больного (сбора жалоб, объективных данных, анамнеза жизни) прове-

дена дифференциальная диагностика с помощью разработанного алгоритма. Оценивая результаты опроса и данные физикального обследования, выявлены, что объективными и специфичными стали боль в верхних отделах живота и изжога. ВЭГДС (видеоэзофагогастродуоденоскопия) позволила исключить патологию желудка, однако недостаточное смыкание кардии при инверсионном осмотре и пролапс слизистой желудка в пищевод позволили заподозрить ГПОД. При УЗИ органов брюшной полости дистальную часть холедоха вследствие пневматоза толстой кишки осмотреть не удалось, однако проксимальная часть холедоха была увеличена до 10 мм в диаметре. Вследствие этого пациентке было решено выполнить КТ органов брюшной полости [14–18]. С помощью серийных томограмм во фронтальных и сагиттальных срезах была проведена дифференциальная диагностика с заболеваниями поджелудочной железы, исключены новообразования, вычислен пищеводно-аортальный индекс. Отношение площади среза абдоминального отдела пищевода к площади брюшного отдела составило 2,1, когда в условиях нормальных значений индекс должен быть ниже 1,0. Кроме этого, на компьютерно-томографических срезах был визуализирован просвет абдоминального отдела пищевода и отсутствие ножек диафрагмы, что подтверждает диагноз ГПОД. В периапулярной зоне БДС был обнаружен дивертикул [19–21].

В помощь врачам амбулаторного звена и практикующим хирургам, работающим в приемном отделении стационаров, нами разработан диагностический алгоритм, который поможет улучшить диагностический поиск, выявить патологию и назначить необходимое лечение согласно клиническим рекомендациям.

Представленный случай показал, что в диагностике желудочно-кишечных заболеваний могут возникать трудности, обусловленные вариабельностью клинического течения и полиморфизмом симптоматики данной категории пациентов. Такое течение заболеваний обуславливает сложности диагностики на этапе поступления пациентов в приемное отделение клиник, что может приводить к диагностическим ошибкам и в дальнейшем – к неправильной тактике лечения. Благодаря диспансерному наблюдению пациентки в поликлинике и дополнительным методам исследования, согласно разработанному алгоритму, в клиническом наблюдении выявлены: юкстапапиллярный дивертикул ДПК, который может не визуализироваться при ВЭГДС с прямой оптикой; протоковые камни, которые не всегда визуализируются при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании и выявляются при ЭРХПГ либо методом эндоскопической ультрасонографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение алгоритма, основанного на оценке клинических критериев, в совокупности с инструментальными методами визуализации и лабораторными тестами позволило оптимизировать процесс диагностики и способствовать выбору оптимальной терапии и хирургической тактики лечения больной с рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом.

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.

Funding source

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

Этическая экспертиза

Исследование одобрено комитетом по этике.

Ethics approval

The study was approved by the ethics committee.

Информированное согласие

Пациенткой заполнено информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию.

Informed consent

Informed voluntary consent for medical intervention and publication was completed by the patient.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. с соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;25(4):71–80.
Ivashkin VT, Mayev IV, Kucheryavy YuA et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the management of patients with abdominal pain. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;25(4):71–80. (In Russ.).
- Имаева А.К., Мустафин Т.И., Половинкина С.Р. Показатели заболеваемости и смертности при остром панкреатите как индикатор состояния медицинской помощи на региональном уровне. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(6):1298–1303.
Imaeva AK, Mustafin TI, Polovinkina SR. Morbidity and mortality rates in acute pancreatitis as an indicator of the state of medical care at the regional level. *Problems of Social Hygiene, Health Care and the History of Medicine*. 2020;28(6):1298–1303. (In Russ.).
- Ермолаев В.А., Савельев В.В. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем абдоминальной хирургии. В сборнике: Аспирантские чтения-2021. Сборник материалов научно-практической конференции аспирантов СВФУ. Якутск : 2021. С. 66–70.
Ermolaev VA, Savelyev VV. Diseases of the pancreas as one of the leading problems of abdominal surgery. In the collection: Postgraduate readings-2021. Collection of materials of the scientific and practical conference of NEFU graduate students. Yakutsk : 2021. pp. 66–70. (In Russ.).
- Мануковский В.А., Барсукова И.М., Дубикайтис П.А. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2021 год. С-Петербург : 2022. С. 4–12.
Manukovsky VA, Barsukova IM, Dubikaitis PA. Information materials on emergency surgical care for acute surgical diseases of the abdominal cavity in St. Petersburg for 2021. St. Petersburg : 2022. pp. 4–12. (In Russ.).
- Ревишвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., с соавт. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;3:88–97.
Revishvili ASH, Fedorov AV, Sazhin VP et al. The state of emergency surgical care in the Russian Federation. *Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2019;3:88–97. (In Russ.).
- Ревишвили А.Ш., Кубышкин В.А., Затевахи И.И. с соавт. Острый панкреатит: клинические рекомендации. М ; Изд-во Министерство здравоохранения РСФСР : 2020. 66 с.
Revishvili ASH, Kubyshev VA, Zatevakhin II et al. Acute pancreatitis. Clinical recommendations. Moscow : Publishing house of the Ministry of Health of the RSF ; 2020. 66 p. (In Russ.).
URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=47217619>
- Яблонский П.К., Мовчан К.Н., Соколов Е.Г. с соавт. Основные статистические параметры оказания медицинской помощи больным острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в Санкт-Петербурге. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2013;17:64–70.
Yablonsky PK, Movchan KN, Sokolovich EG et al. Basic statistical parameters of medical care for patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity in St. Petersburg. *Bulletin of Yaroslav the Wise Novgorod State University*. 2013;17:64–70. (In Russ.).
- Баулин А.А., Аверьянова Л.А., Баулин В.А., с соавт. Важность диагностического алгоритма на этапах маршрутизации пациентов с острым панкреатитом. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2022;54(4):36–40
Baulin AA, Averyanova LA, Baulin VA et al. The importance of the diagnostic algorithm at the stages of routing patients with acute pancreatitis. *Bulletin of Surgut State University. Medicine*. 2022;54(4):36–40. (In Russ.).
- Азизов Э.М., Яковенко Т.В., Мовчан К.Н., с соавт. Возможности повышения качества медицинской помощи больным острым панкреатитом в рамках проекта «бюджетирование, ориентированное на

- результат». В сборнике: Профилактическая медицина-2020. Сборник научных трудов всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург : 2020. С. 12–16.
Azizov EM, Yakovenko TV, Movchan KN et al. Possibilities of improving the quality of medical care for patients with acute pancreatitis within the framework of the project “result-oriented budgeting”. In the collection: Preventive medicine-2020. Collection of scientific papers of the All-Russian scientific and practical conference with international participation. St. Petersburg : 2020. pp. 12–16. (In Russ.).
URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44778015&selid=44778172>
10. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–184. (In Russ.). <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>.
 11. Стяжкина С.Н., Галаяутдинова А.И., Маннанова Д.Р. Современные методы диагностики острого панкреатита. *Modern Science*. 2020;9(2):208–215
Styazhkina SN, Galyautdinova AI, Mannanova DR. Modern methods of diagnosis of acute pancreatitis. *Modern Science*. 2020;9(2):208–215. (In Russ.).
 12. Скрябин О.Н., Мовчан К.Н., Татаркин В.В., с соавт. Роль тематической экспертизы качества медицинской помощи в улучшении результатов ее оказания при остром панкреатите. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;1(69):105–112.
Scriabin ON, Movchan KN, Tatarkin VV et al. The role of thematic examination of the quality of medical care in improving the results of its provision in acute pancreatitis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;1(69):105–112. (In Russ.).
 13. Демин Д.Б., Фуныгин М.С., Солодов Ю.Ю. с соавт. О необходимости переосмысления лечебной тактики при остром панкреатите в массовом хирургическом сознании. *Университетская клиника*. 2017;4–1(25):47–50
Demin DB, Funygin MS, Solodov YuYu et al. On the need to rethink therapeutic tactics in acute pancreatitis in the mass surgical consciousness. *University Clinic*. 2017. 2017;4–1(25):47–50. (In Russ.).
 14. Савин Д.В., Демин Д.Б., Железнов Л.М. Острый тяжелый панкреатит как хирургическая проблема на современном этапе. *Медицинская наука и образование Урала*. 2022;23(109):132–135
Savin DV, Demin DB, Zheleznov LM. Acute severe pancreatitis as a surgical problem at the present stage. *Medical Science and Education of the Urals*. 2022;23(109):132–135. (In Russ.).
 15. Глабай В.П., Гриднев О.В., Башанкаев Б.Н., с соавт. Хирургическая тактика в острой стадии билиарного панкреатита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;11:37–41.
Glabai VP, Gridnev OV, Bashankaev BN et al. Surgical tactics in the acute stage of biliary pancreatitis. *Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2019;11:37–41. (In Russ.).
 16. Дурлештер В.М., Андреев А.В., Кузнецов Ю.С. с соавт. Мини-инвазивные хирургические вмешательства в лечении пациентов с острым панкреатитом тяжелой степени. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;4:30–36.
Durlshster V.M., Andreev A.V., Kuznetsov Yu.S., et al. Mini-invasive surgical interventions in the treatment of patients with severe acute pancreatitis. *Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2020;4:30–36. (In Russ.).
 17. Васильев А.А., Ширшов И.В., Смирнов Н.Л., с соавт. Пути снижения летальности у больных с инфицированным некротическим панкреатитом. *Университетская клиника*. 2017;3–1(24):35–39.
Vasiliev AA, Shirshov IV, Smirnov NL et al. Ways to reduce mortality in patients with infected necrotic pancreatitis. *University Clinic*. 2017;3–1(24):35–39. (In Russ.).
 18. Сыщиков Д.С. Тактика хирургического лечения больных с острым панкреатитом. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(1):255–257.
Sishikov D.S. Surgical treatment tactics for patients with acute pancreatitis. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(1):255–257. (In Russ.).
 19. Дераз А.М., Чернядьев С.А. Дуоденальная гипертензия и декомпрессия у пациентов с некротическим панкреатитом билиарного происхождения. *Уральский медицинский журнал*. 2018;(10):127–130. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.10.30>.
Deraz AM, Chernyadyev SA. Duodenal hypertension and decompression in patients with biliary necrotizing pancreatitis. *Ural Medical Journal*. 2018;(10):127–130. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.10.30>.
 20. Гуликян Г.Н., Пахомова Р.А., Винник Ю.С., с соавт. Панкреатит – болезнь XXI века. *Хирургическая практика*. 2019;4(40):48–52. <https://doi.org/10.38181/issn2223-2427.2019.4.48-52>.
Gulikyan G.N., Pakhomova R.A., Vinnik Y.S., et al. Pancreatitis is a disease of the XXI century. *Surgical Practice*. 2019;4(40):48–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.38181/issn2223-2427.2019.4.48-52>.

Сведения об авторах

А. А. Баулин

доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры хирургии и эндоскопии имени
профессора Н.А. Баулина,
baoulin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3535-9983>

Л. А. Аверьянова

хирург-эндоскопист отделения ультразвуковой
диагностики,
mila.averria@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-9165-6555>

В. А. Баулин

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры хирургии и эндоскопии
имени профессора Н.А. Баулина,
voviku1984@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-2435-9555>

О. А. Баулина

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры хирургии и эндоскопии
имени профессора Н.А. Баулина,
olga.kosenko@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-7150-050X>

Статья поступила в редакцию 10.05.2023;
одобрена после рецензирования 14.07.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Information on the authors

A. A. Baulin

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor,
Professor of the Department of Surgery and
Endoscopy named after Prof. N.A. Baulin,
baoulin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3535-9983>

L. A. Averyanova

Endoscopic Surgeon of the Ultrasonic Diagnostics
Department,
mila.averria@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0001-9165-6555>

V. A. Baulin

PhD (Medicine), Associate Professor of the
Department of Surgery and Endoscopy
named after Prof. N.A. Baulin,
voviku1984@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-2435-9555>

O. A. Baulina

PhD (Medicine), Associate Professor of the
Department of Surgery and Endoscopy named after
Prof. N.A. Baulin,
olga.kosenko@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-7150-050X>

The article was submitted 10.05.2023;
approved after reviewing 14.07.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):103–114.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):103–114.

Обзор литературы
УДК 616.72-007.248-08
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-103-114>

Перспективные направления применения гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита

С. А. Чернядьев¹, А. В. Жилияков^{2✉}, А. В. Пестов³, Е. А. Веретенникова⁴, Н. А. Друкаренко⁵,
И. С. Каманцев⁶, А. В. Кузнецов⁷

^{1,2} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

^{3,4} Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, Екатеринбург, Россия

^{5,6,7} Институт машиноведения имени Э.С. Горкунова, Екатеринбург, Россия

✉ doctor-zhilyakov@rambler.ru

Аннотация

Введение. Остеоартрит (ОА) – это дегенеративное заболевание, которое приводит к постепенной потере хряща и образованию остеофитов, а соответственно – к нестабильности суставов, болям и ограниченной мобильности. Варианты лечения включают лекарственную терапию, физиотерапию, изменение образа жизни и операции по коррекции или замене суставов. Внутрисуставные методы лечения, такие как введение гидрогелей, модифицированных для конкретных клинических задач, становятся все более популярными благодаря своей способности обеспечивать целевое и эффективное облегчение с минимальными побочными эффектами. **Цель работы** – оценка использования гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита на основании анализа научной литературы. **Материалы и методы.** Литературные источники отобраны в базах данных PubMed, ScienceDirect и SciSpace с использованием тематических поисковых запросов: “hydrogel” AND “intra?articular” AND “osteoarthritis”. Период поиска был ограничен 2018–2023 гг. публикации. В результате первичного отбора статей по поисковым словам обнаружено 1 576 статей, после анализа и применения критериев исключения в обзор были включены 53 наиболее значимых источника. **Результаты.** Определены два типа гидрогелей для внутрисуставного применения: инъекционные и имплантируемые. Инъекционные гидрогели применяют для замены синовиальной жидкости, доставки лекарственных средств или заполнения очаговых дефектов хряща. Имплантируемые гидрогели используют для замены или восстановления поврежденного хряща в суставах, пораженных ОА, что обеспечивает восстановление целостности их поверхности, редукцию болевого синдрома и улучшение функции. **Обсуждение.** Гидрогели демонстрируют перспективность в качестве потенциального материала для лечения ОА, поскольку обладают рядом преимуществ, таких как биомимикрия, биосовместимость, малоинвазивность введения и способность доставлять терапевтические агенты непосредственно в пораженный сустав. Однако существует ряд ограничений: неконтролируемая деградация, небольшая долговечность, высокая вероятность негативных местных и системных иммунных реакций. **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации конструкции и состава гидрогелей для клинического использования, включая разработку новых композиций с программируемыми свойствами, изучение долгосрочных эффектов и сравнение эффективности с другими методами лечения ОА.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, остеоартрит, гидрогели, внутрисуставные инъекции, системы доставки лекарств, хрящ

Для цитирования: Чернядьев С.А., Жилияков А.В., Пестов А.В. с соавт. Перспективные направления применения гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):103–114. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-103-114>

© Чернядьев С. А., Жилияков А. В., Пестов А. В., Веретенникова Е. А., Друкаренко Н. А., Каманцев И. С., Кузнецов А. В., 2023
© Chernjad'ev S. A., Zhilyakov A. V., Pestov A. V., Veretennikova E. A., Drukarenko N. A., Kamancev I. S., Kuznecov A. V., 2023

Prospective applications of hydrogels for the intra-articular treatment of osteoarthritis

S. A. Chernjad'ev¹, A. V. Zhilyakov²✉, A. V. Pestov³, E. A. Veretennikova⁴, N. A. Drukarenko⁵,
I. S. Kamancev⁶, A. V. Kuznecov⁷

^{1,2} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

^{3,4} I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ekaterinburg, Russia

^{5,6,7} Je.S. Gorkunov Institute of Engineering Science, Ekaterinburg, Russia

✉ doctor-zhilyakov@rambler.ru

Abstract

Introduction Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease that leads to gradual loss of cartilage and the formation of osteophytes, and consequently to joint instability, pain, and limited mobility. Treatment options include drug therapy, physiotherapy, lifestyle changes and surgery to correct or replace the joint. Intra-articular treatments, such as the injection of hydrogels modified for specific clinical tasks, are becoming increasingly popular due to their ability to provide targeted and effective relief with minimal side effects. **Purpose of this study** was to evaluate the use of hydrogels for the intra-articular treatment of osteoarthritis (OA) based on a review of scientific literature. **Materials and methods** Literature sources for the evaluation of the use of hydrogels for the intra-articular treatment of OA were selected using the subject search queries “hydrogel” AND “intra? articular” AND “osteoarthritis” in the PubMed, ScienceDirect and SciSpace databases. The search period was limited to 2018–2023 years of publication. An initial selection of articles by search glories resulted in 1,576 articles; after analysis and application of exclusion criteria, 53 of the most relevant sources were included in the review. **Results** Two types of hydrogels for intra-articular use have been identified: injectable and implantable. Injectable hydrogels are used to replace synovial fluid, deliver drugs or fill focal cartilage defects. Implantable hydrogels are used to replace or repair damaged cartilage in joints affected by OA, thereby restoring surface integrity, reducing pain and improving function. **Discussion** Hydrogels demonstrate promise as a potential material for the treatment of OA as they offer several advantages, such as biomimicry, biocompatibility, minimally invasive administration and the ability to deliver therapeutic agents directly to the affected joint. However, there are limitations: uncontrolled degradation, low durability and a high likelihood of negative local and systemic immune reactions. **Conclusion** Further research is needed to optimize the design and composition of hydrogels for clinical use, including the development of new compositions with programmable properties, studying long-term effects and comparing effectiveness with other OA treatment.

Keywords: hyaluronic acid, osteoarthritis, hydrogels, intra-articular injections, drug delivery systems, cartilage

For citation: Chernjad'ev SA, Zhilyakov AV, Pestov AV et al. Prospective applications of hydrogels for the intra-articular treatment of osteoarthritis. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):103–114. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-103-114>

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) – дегенеративное заболевание, характеризующееся постепенной потерей гиалинового хряща и приводящее к непосредственному контакту эпифизов, нарушению конгруэнтности и нормальной механики суставов [1–3]. Это состояние формирует устойчивый болевой синдром и хроническое асептическое воспаление, проявляющееся скованностью и затруднениями движений. ОА обычно связан с возрастной дегенерацией хрящевых тканей, хотя другие факторы, такие как ожирение, генетика и травмы, также могут способствовать его инициации [4–6]. Сужение суставной щели, рост остеофитов и изменение формы сустава (или его ремоделирование) обуславливают выраженный болевой синдром, воспаление и нарушение функции [7], а также основную симптоматику ОА и образуют последовательный ряд из постепенной дегенерации, хронического воспаления, периодически обостряющегося в виде экссудативного синовита, и значимых трансформаций суставов [8].

При ОА часто наблюдается нестабильность суставов, способствующая избыточному давлению друг на друга и трению суставных концов костей, что дополнительно травмирует периапартулярные ткани при движении [9]. Выделяют следующие основные причины нестабильности при ОА: дегенерация хряща; изменения в форме и структуре [10]; изначальные нарушения механики; значительные по размеру остеофиты [11]; воспаление и мышечная слабость [12, 13]. Вышеперечисленные факторы могут появляться как последовательно, так и одновременно, взаимодействуя и усиливая эффект друг друга, что приводит к прогрессирующему снижению стабильности суставов у больных ОА. Все это формирует порочный круг, поскольку боль и сниже-

нения, хронического воспаления, периодически обостряющегося в виде экссудативного синовита, и значимых трансформаций суставов [8].

ние функции сустава провоцирует малоподвижный образ жизни (гиподинамию), а недостаток двигательной активности обуславливает гипотрофию стабилизирующих мышц, которая способствует усилению нестабильности. Из-за низкой регенеративной способности и незначительных функциональных резервов хрящевой ткани лечение ОА на сегодняшний день заключается, в основном, в облегчении симптомов, улучшении функции суставов и замедлении деформации суставов, не влияя на основные причины и механизмы заболевания [14, 15].

Стандартная схема лечения включает системные и местные лекарственные средства, физиотерапию, ортезирование и изменения образа жизни. В тяжелых случаях может потребоваться операция по восстановлению хрящевого покрытия или замене пораженного сустава (артропластика). ОА относится к заболеваниям с преобладанием местных проявлений патологии, поэтому внутрисуставные методы лечения часто являются наилучшим вариантом. Они предполагают введение лекарств непосредственно в пораженный сустав, что может обеспечить их целенаправленное и более эффективное воздействие. Гидрогели для внутрисуставного применения имеют несколько преимуществ: биосовместимость, способность поглощать и удерживать большие количества воды, а также незначительное число побочных эффектов [16, 17]. Кроме того, они способны имитировать механические и биологические свойства синовиальной жидкости и суставных тканей.

Цель работы – оценка использования гидрогелей для внутрисуставного лечения остеоартрита на основании анализа научной литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературные источники для анализа оценки применения гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА отобраны в базах данных PubMed, ScienceDirect и SciSpace с использованием тематических поисковых запросов “hydrogel” AND “intra?articular” AND “osteoarthritis”. Период поиска был ограничен 2018–2023 гг. публикации. В результате первичного отбора статей по ключевым словам обнаружено 1 576 статей, среди них на основании оценки рефератов и заголовков соответствующими исследуемой теме были признаны 743 источника. Затем проведен анализ содержания выбранных статей и выявление их основных тем и идей, после чего сформирован пул из 53 наиболее значимых статей, которые и были включены в литературный обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для внутрисуставного применения существуют два типа гидрогелей: инъекционные и имплантируемые.

Инъекционные гидрогели чаще применяют для протезирования синовиальной жидкости, доставки и замедленного высвобождения лекарств или иных терапевтических агентов непосредственно в пораженном суставе. Разновидности гидрогелей с полимеризацией *in situ* позволяют целенаправленно пломбировать хрящевые дефекты под контролем визуализирующего оборудования [18, 19].

Имплантируемые гидрогели, процесс формирования которых происходит вне полости сустава, а также конструкции, изготовленные из них, можно использовать для замены или восстановления поврежденного хряща в суставах, пораженных ОА. Эти гидрогели потенциально способны обеспечить амортизирующую суставную поверхность, близкую к нормальной, которая уменьшает боль и улучшает функцию сочленений [20].

Инъекционные гидрогели

Инъекционные гидрогели для лечения ОА могут быть систематизированы на основе их свойств, механизма действия и целей применения, хотя возможна и комбинация этих критериев в одном медицинском изделии или устройстве [18, 19]:

- Синовиальные протезы, гидрогели, которые используют для замены синовиальной жидкости в суставе и обеспечения смазки и амортизации (вискосупплементации).
- Гидрогели для доставки лекарств, предназначенные для контролируемого высвобождения лекарств или биопрепаратов непосредственно в пораженном суставе.
- Гидрогели, содержащие биологически активные молекулы (комплексные медицинские изделия, обладающие свойствами, как гидрогелей, так и биологически активных молекул, что делает их более эффективными в восстановительном лечении ОА).
- Гидрогели, нагруженные клетками, предназначенные для доставки живых клеток в пораженный сустав с целью стимуляции регенеративных процессов. Они могут быть изготовлены из природных или синтетических полимеров и часто сшиваются для обеспечения повышенной механической стабильности.
- Каркасы, сшиваемые *in situ*, предназначенные для образования пломбы в месте инъекции и обеспечения механической поддержки пораженного участка суставного хряща. Их обычно изготавливают из синтетических полимеров, которые сшиваются на месте с образованием твердой структуры в полости дефекта костной или хрящевой ткани.

Синовиальный протез (вискосупплементация)

Вискосупплементация – это медицинское вмешательство, используемое для лечения симптомов ОА, нарушающего гомеостаз синовиальной жидкости, снижая ее способность смазывать суставные поверхности и поглощать импульсную механическую нагрузку. Вискосупплементация представляет собой введение в пораженный сустав гелеобразного вещества для замены поврежденной синовиальной жидкости [21]. Первым предложенным вариантом инъекционного внутрисуставного лечения ОА с применением гидрогелей был синовиальный протез на основе искусственно полученного гиалуронана [22]. До настоящего времени их изготавливают из гиалуроновой кислоты, вещества аутичного для синовиальной жидкости, а также из других натуральных материалов, например, коллагена, альгинатов или хитозана [23]. Описаны случаи

применения гидрогелей на основе синтетических полимеров, таких как полиакриламид, полиэтиленгликоль, полиуретан, которые получают с использованием как реакций полимеризации, так и поликонденсации, что повышает их резистентность к разрушающим факторам [24].

Системы доставки лекарств

Целенаправленная доставка препаратов, включенных в гидрогель, является одним из вариантов местного лечения ОА. В контексте его патогенеза гидрогель может быть использован для доставки и дозированного выделения хондропротективных, противовоспалительных или обезболивающих препаратов в сустав [25]. Предварительно необходимое лекарственное средство растворяют в растворителе, совместимом с гидрогелем. Выбор растворителя зависит от свойств загружаемого препарата и гидрогеля. Например, вода может быть применена для гидрофильных лекарственных средств, в то время как органические растворители рекомендуется использовать для гидрофобных медикаментов. Затем раствор лекарственного средства смешивают с гидрогелем до этапа его полимеризации [26]. Нагруженный терапевтическим агентом гидрогель, благодаря своим исходным реологическим свойствам, может быть введен в полость сустава через иглу или катетер. После введения гидрогель, вследствие естественной гидрофильности, имитирует внутреннюю среду сустава, а за счет структуры и адгезивных свойств удерживается на месте введения. Лекарственное средство со временем постепенно высвобождается вследствие диффузии молекул препарата, либо в процессе биодеградации, когда гидрогель разрушается или растворяется внутрисуставными ферментами [27]. Скорость их выведения из матрицы и распространения по полости сустава зависит от объема и структуры гидрогеля, а также от свойств молекул лекарственного средства, таких как их размер, полярность и заряд [28]. Этот подход к введению препарата имеет несколько преимуществ в сравнении с пероральным или парентеральным введением, поскольку наблюдается повышенная местная концентрация терапевтического агента, продолжительность терапевтического эффекта и уменьшение системного воздействия на организм пациента.

Гидрогели, содержащие биологически активные молекулы

В инъекционные гидрогели можно инкапсулировать полученные в лабораторных условиях биологически активные молекулы, например, цитокины, пептиды и факторы роста [29]. Они играют важную роль в передаче сигналов и коммуникации клеток, регулируя широкий спектр клеточных процессов, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз клеток. Эти сигнальные молекулы участвуют в многочисленных физиологических процессах и играют критически важную роль во многих болезненных состояниях, включая ОА.

Загрузка биологически активных молекул в матрицу гидрогеля для внутрисуставного введения происходит в процессе его приготовления. Существует несколько методов загрузки, такие как физический захват, ковалентное связывание и электростатическое взаимодействие. Физический захват включает в себя простое смешивание биологически активных молекул с раствором предшественника гидрогеля до его полимеризации. Молекулы попадают в сеть гидрогелевой матрицы по мере ее формирования и высвобождаются путем диффузии, когда гидрогель вступает в контакт с внутрисуставной средой [30]. Ковалентное связывание включает химическую пришивку биологически активных молекул с гидрогелевой матрицей с использованием реакционноспособных функциональных групп. Этот метод позволяет контролировать высвобождение молекул, поскольку ковалентные связи между молекулами и гидрогелевой матрицей с течением времени разрушаются медленно [31]. Электростатическое взаимодействие включает в себя введение заряженных групп в гидрогелевую матрицу и использование их для ионного связывания биологически активных молекул с противоположным зарядом. Этот метод может быть использован для достижения длительного высвобождения молекул, поскольку электростатическое взаимодействие между молекулами и гидрогелевой матрицей может быть достаточно сильным, чтобы противостоять диффузии. Выбор метода загрузки зависит от конкретных характеристик биологически активной молекулы и гидрогеля, таких как их заряд, размер и стабильность [32]. Метод также должен гарантировать, что биологическая активность молекул не будет разрушена в процессе загрузки. Встраивая эти биологически активные молекулы в состав гидрогелей, можно усилить их терапевтические свойства. Моделируя активность и концентрацию сигнальных молекул, можно влиять на течение ОА и способствовать восстановлению и регенерации суставных тканей [33]. Специфический состав гидрогеля и комбинация биологически активных молекул могут быть адаптированы для удовлетворения специфических потребностей каждого пациента, максимально повышая эффективность и безопасность лечения.

Нагруженные клетками гидрогели

Использование гидрогелей, нагруженных живыми клетками, для внутрисуставного лечения ОА до сих пор является областью активных исследований. Загрузка клеток в гидрогель для внутрисуставной инъекции представляет собой сложный технический процесс, состоящий из нескольких этапов: приготовление гидрогеля, сбор и подготовка инкапсулируемых клеток и их интеграция с гидрогелем [34]. На первом этапе синтезируется гидрогель из природных или синтетических полимеров, таких как коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан или полиэтиленгликоль (PEG). Гидрогель должен обладать свойствами, подходящими для внутрису-

ставной инъекции, такими как биосовместимость, способность к биологическому разложению, а также иметь соответствующие механические и реологические характеристики [34]. Следующий шаг включает сбор и подготовку клеток, которые будут загружены в гидрогель. Тип используемых клеток зависит от конкретного применения, но обычно используются мезенхимальные стволовые клетки (MCS). Клетки собираются или выращиваются в культуре для получения требуемого количества с соблюдением всех норм асептики. Перед инкапсуляцией клетки должны быть оценены на предмет жизнеспособности и функциональности. Заключительный этап представляет собой интеграцию клеток с гидрогелем путем их добавления до его полимеризации. После инъекции в полость сустава гидрогель под воздействием местных или индуцированных физико-химических факторов формируется, образуя матрицу, способную поддерживать рост клеток и восстановление тканей. Одним из преимуществ этого подхода является то, что гидрогелевая матрица будет идеально соответствовать форме сустава, что оптимизирует распределение клеток и обеспечивает покрытие всех поврежденных участков хрящевой поверхности [35]. Однако, существуют некоторые проблемы, связанные с использованием непотерянных гидрогелей. Например, гидрогель должен быть введен точно и быстро, прежде чем он полимеризуется, что бывает трудно достижимо в реальных клинических условиях [36]. Кроме того, существуют риски миграции инъецированных клеток из гидрогеля или их нежелательного взаимодействия с иммунной системой пациента.

Каркасы, формирующиеся in situ

Каркасы на основе гидрогеля, формирующиеся *in situ*, представляют собой особый тип медицинского устройства, используемого для лечения ОА. Их изготавливают из гидрогеля, который можно вводить в сустав и затем полимеризовать с образованием гидрогелевого каркаса точно в локации повреждения суставной поверхности. Процесс полимеризации может быть инициирован различными механизмами, такими как температура, pH или свет, что вызывает затвердевание гидрогеля и образование стабильной матрицы в месте дефекта. Целью таких инъецируемых каркасов является создание поддерживающей структуры для поврежденной хрящевой ткани. Гидрогелевый материал может действовать как заменитель разрушенного хряща, ликвидируя прямой контакт между костными поверхностями и уменьшая боль. Полученный каркас способен не только обеспечить механическую поддержку пораженного сустава, но также высвобождать предварительно включенные в его состав лекарственные средства или биологически активные молекулы, способствуя регенерации тканей и уменьшению воспаления. Использование полимеризующихся *in situ* материалов для заполнения дефектов хряща при ОА имеет несколько преимуществ: возмож-

ность точно контролировать заполнение дефекта по его размеру и форме, способность к транспортировке лекарственных средств или факторов роста к месту повреждения, малотравматичность введения [37]. Однако успех этого подхода зависит от возможности полимера интегрироваться с окружающей тканью, которая может быть достигнута благодаря комбинации нескольких составов формирующий в конечном счете сложную композитную структуру, аналогичную по характеристикам анизотропии реального биологического материала. Данный тип лечения может быть дополнением к более инвазивным хирургическим процедурам, таким как артроскопическая санация, мозаичная хондропластика или микрофрактурирование субхондральной кости.

Имплантация устройств, изготовленных на основе гидрогеля

Медицинские изделия на основе гидрогеля представляют собой определенный тип устройств, которые могут быть имплантированы в сустав, пораженный ОА, для обеспечения их амортизации, поддержки и стабильности. Гидрогелевый материал в этом случае действует как заменитель разрушенного хряща, восстанавливая конгруэнтность и устраняя прямой контакт между суставными концами костей. Кроме того, некоторые устройства могут быть произведены с дополнительной функцией матрицы для инкапсуляции хрящевых или мезенхимальных стволовых клеток или для высвобождения лекарств и биологически активных молекул, способствующих заживлению и регенерации поврежденных тканей сустава [38]. Главное отличие имплантируемых устройств от инъекционных заключается в том, что изготовление и полимеризация изделия происходит вне полости сустава, а установка конструкции выполняется под визуальным контролем во время выполнения артроскопии или артротомии. Для внутрисуставного лечения ОА разработано множество типов имплантируемых изделий, различающихся не только по составу материалов, но и по технологии производства:

- суставные (комплексные) имплантаты с гидрогелевым покрытием;
- гидрогелевые каркасы;
- конструкции на основе гидрогеля для тканевой инженерии;
- устройства на основе гидрогеля, созданные на 3D принтере.

Суставные (комплексные) имплантаты с гидрогелевым покрытием

Суставные имплантаты с гидрогелевым покрытием представляют собой медицинские изделия из керамики или биоинертных металлов, покрытых слоем гидрогеля, сходного по своим физическим и биологическим свойствам с тканями человека. Эти медицинские устройства используют при оперативном лечении пациентов с травмами и ортопедическими заболеваниями [39]. Гидрогелевые покрытия наносят для улучшения биосовместимости ортопедических имплантатов, уменьшения воспаления и

предотвращения перипротезной инфекции, образования сращений и фиброза окружающих мягких тканей [40, 41]. Они также могут создать смазывающую поверхность, которая уменьшает трение между имплантатом и окружающими тканями, улучшая функцию имплантата и срок его службы [41]. Гидрогель-содержащие имплантаты часто используются при артропластике. Некоторые имплантаты, включая тотальные эндопротезы коленного, тазобедренного и плечевого суставов, имеют гидрогелевый слой или вкладыш, которые уменьшают износ и обеспечивают более естественное ощущение при движении [42]. Кроме того, некоторые суставные имплантаты с гидрогелевым покрытием обладают дополнительным свойством высвобождения лекарственных средств, например антибиотиков [43], или факторов роста, которые могут способствовать регенерации.

Гидрогелевые каркасы

Каркасы на основе гидрогеля – это новый тип имплантируемого устройства, которое предназначено для пломбирования небольших хрящевых и костно-хрящевых дефектов, возникающих после травм или заболеваний [44]. Каркасы можно классифицировать по количеству слоев, из которых они состоят. Они могут иметь один, два или три слоя, и каждый тип обладает уникальными свойствами, идеально подходящими для соответствующих применений. Однослойные каркасы состоят из единственного слоя, который обеспечивает поддержку окружающих тканей. Эти каркасы обычно используют в пломбировании поверхностных хрящевых дефектов и для тканевой инженерии [45]. Двухслойные каркасы содержат два слоя из различающихся материалов, причем каждый обеспечивает определенные свойства. Например, один слой обеспечивает поддержку и стабильность изделия, в то время как другой слой отвечает за контролируемое высвобождение лекарственного средства или улучшенную интеграцию с окружающими тканями [46]. Трехслойные каркасы включают в себя три слоя из неоднородных субстанций, обладающих значительно отличающимися свойствами. Эти каркасы могут быть специально сконструированы для обеспечения улучшенной стабильности, улучшенной интеграции с тканями и контролируемого высвобождения лекарственного средства [47]. По содержанию клеток каркасы можно разделить на бесклеточные гидрогелевые каркасы [48], которые могут быть модифицированы факторами роста или другими биоактивными молекулами, и гидрогели совместного культивирования (co-culture) [49]. Эти гидрогели создаются путем одновременного культивирования на каркасе различных типов клеток, например, хондроцитов или мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Подобные изделия поддерживают рост и дифференцировку нескольких типов клеток, приводя к образованию функционально полноценной (гиалиновой) хрящевой ткани, но пока только в лабораторных условиях.

В последние годы активно изучается новый класс материалов из гидрогелей, так называемые градиентные каркасы. Они отличаются от одно- и многослойных каркасов тем, что имеют постепенно меняющуюся концентрацию гидрогеля в различных участках структуры, что позволяет создавать медицинские устройства с различными механическими свойствами и способностями к взаимодействию с биологическими тканями. Градиентные каркасы могут быть использованы для создания имплантатов, тканевых инженерных конструкций и других биомедицинских устройств, которые должны быть приспособлены к специфическим условиям внутри организма [45, 50]. Каркасы на основе гидрогеля могут быть имплантированы в сустав при мининвазивной процедуре и способны предложить менее травматичную альтернативу хирургическим вмешательствам, таким как операция по замене суставов.

Конструкции на основе гидрогеля для протезирования

За последнее десятилетие значительно увеличилось количество научных публикаций, сообщающих об опытном применении конструкций для протезирования, созданных в биореакторе на основе одно- или многослойных гидрогелевых каркасов [51]. Биореакторы обеспечивают контролируемую среду для культивирования клеток и формирования тканей, позволяя использовать специфические свойства и характеристики гидрогелевых каркасов. Созревание клеток на гидрогелевой матрице в биореакторе более качественное, потому что он обеспечивает стабильные и контролируемые условия для их роста и дифференциации [52]. Применение технологии с биореактором может положительно отразиться на эффективности внутрисуставного лечения больных с ОА. Благодаря оптимизированному созреванию на гидрогелевой матрице в биореакторе, можно получить большее количество здоровых клеток для трансплантации в сустав, что способно улучшить регенерацию поврежденных тканей и замедлить прогрессирование ОА. Кроме того, использование биореактора позволяет получить более качественные и однородные хондроциты, что может улучшить результаты лечения и снизить вероятность осложнений [53]. Так, например, в исследовании, результаты которого опубликованы в журнале "Tissue Engineering" в 2018 г., использовался биореактор в производстве гидрогелевого каркаса для восстановления хрящевой ткани. Биореактор обеспечивал контролируемую среду для роста и дифференцировки хондроцитов, приводя к получению гидрогелевого каркаса с улучшенными механическими свойствами и функциональными характеристиками [54].

Производственный процесс создания гидрогелевой конструкции для тканевой инженерии обычно включает в себя несколько этапов. На первом создается гидрогель из материала природного происхождения, например коллаген, гиалуроновая

кислота или альгинат. Гидрогель может быть насыщен факторами роста или другими биоактивными молекулами для усиления его терапевтических свойств [55, 56]. На втором этапе на гидрогелевый каркас высевает клеточную культуру хондроцитов или других клеток, относящиеся к хрящевой ткани. Клетки культивируют в биореакторе, который обеспечивает контролируемую среду для роста и дифференцировки клеток. Некоторые варианты биореактора сконструированы таким образом, чтобы имитировать механические силы, присутствующие в суставах при нормальном движении, такие как сжатие и напряжение сдвига. На третьем этапе в процессе культивации клетки созревают и начинают продуцировать молекулы внеклеточного матрикса (ЕСМ), такие как коллаген и протеогликаны, которые необходимы для формирования функциональной хрящевой ткани [57, 58]. На четвертом этапе после созревания ткани гидрогелевый каркас выделяют и готовят к имплантации. Каркас должен быть смоделирован таким образом, чтобы соответствовать конкретному дефекту в суставе, и загружен факторами роста или другими биоактивными молекулами, если это необходимо. Наконец, гидрогелевый каркас имплантируется в сустав, где он будет способствовать регенерации хряща и ликвидации хронического воспаления. Каркас обычно создается так, чтобы он был способен безопасно и постепенно разрушаться, позволяя вновь сформированной ткани интегрироваться с окружающей тканью сустава. Исследования *in vivo* на животных моделях показали многообещающие результаты использования биореактора с целью создания гидрогелевых структур для внутрисуставного лечения ОА, но требуются дополнительные исследования, чтобы полностью понять безопасность и эффективность этого подхода у людей [59].

Устройства на основе гидрогеля, созданные на 3D принтере

Данные устройства произведены с использованием аддитивной технологии из гидрогелевых материалов и предназначены для имплантации непосредственно в пораженный сустав. Они обычно многослойные и сконструированы таким образом, чтобы точно соответствовать форме и размеру дефекта суставной поверхности. Комплексные каркасы могут быть напечатаны в комбинации из различных гидрогелевых материалов или других биосовместимых материалов, таких как металлы или керамика [60]. В исследовании, опубликованном в "Journal of Biomedical Materials Research Part A" в 2021 г., сообщалось о гидрогелевом каркасе, напечатанном на 3D-принтере из биочернил, состоящих из желатинметакрилата (GelMA) и гиалуроновой кислоты (НА). Каркас был изготовлен для индуцирования регенерации хряща при ОА. Исследователи показали, что каркас поддерживал рост и дифференцировку хондроцитов *in vitro*, а при имплантации в крысиную модель ОА стимулировал регенерацию хряща и уменьшал воспаление синовиальной

оболочки [61]. Другое исследование, опубликованное в журнале "Materials Science and Engineering" в 2020 г., сообщило о разработке гидрогелевого каркаса из полиэтиленгликоль диакрилата (PEGDA) также изготовленного с применением технологии 3D печати. Исследователи показали, что каркас обладал соответствующими механическими свойствами и мог поддерживать рост и дифференцировку хондроцитов *in vitro*. При имплантации в крысиную модель ОА каркас также способствовал купированию воспалительных явлений и восстановлению хрящевой ткани в суставе [62]. В исследовании, опубликованном в *Advances in Materials* в 2019 г., сообщалось о разработке гидрогелевого каркаса из PEGDA и гиалуроновой кислоты (НА) для внутрисуставного лечения ОА. Каркас был напечатан на 3D принтере для имитации механических свойств нативного хряща, но перед своей имплантацией был загружен хондроцитами [63].

ОБСУЖДЕНИЕ

Основываясь на текущих исследованиях и разработках, гидрогели демонстрируют перспективность в качестве потенциального материала для лечения ОА. В целом, использование гидрогелей для данных целей предоставляет ряд потенциальных преимуществ, но также создает некоторые ограничения. Выбор оптимального гидрогеля для определенного клинического применения будет зависеть от ряда факторов, включая конкретные потребности пациента, свойства гидрогеля и доступность альтернативных методов лечения. Основные преимущества использования гидрогелей для лечения ОА:

- Биомиметика: гидрогели обладают механическими свойствами, аналогичными натуральным тканям, что делает их идеальным материалом для использования при замене или восстановлении суставного хряща.
- Биосовместимость: гидрогели способны выполнять свои функции в полости сустава, не вызывая существенных негативных местных и общих реакций организма.
- Биodeградируемость: ряд гидрогелей способен к деградации под воздействием биологических факторов внутренней среды организма, в основном к ним относятся материалы, изготовленные на основе полимеров природного происхождения (полигидроксикарбонаты, целлюлоза, крахмал), а также их комбинации с синтетическими полимерами.
- Гидрофильность: значительное содержание воды обеспечивает подходящую среду для роста и пролиферации клеток, что создает условия для поддержания регенеративных процессов хряща и прочих тканей.
- Низкая токсичность и степень риск побочных эффектов по сравнению с другими видами лечения.
- Доставка гидрогелей в полость суставов возможна с применением минимально инвазивных методик, что снижает риск осложнений и улучшает результаты лечения пациентов.

- Способность дозированно выделять различные терапевтические агенты непосредственно в пораженный сустав, сохраняя их свойства и концентрацию в течение продолжительного времени.

Однако все еще существуют некоторые ограничения, связанные с использованием гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА:

- Ограниченная долговечность приводит к повторным процедурам введения гидрогеля в сустав для сохранения его действия.
- Исходно лимитированная механическая прочность гидрогелей ограничивает их способность выдерживать нагрузки, необходимые при повышенных требованиях пациентов к уровню своей физической активности. Необходимо химически варьировать составом и структурой гидрогелей, чтобы добиться характеристик материала, позволяющих не только заменить оригинальный хрящ, но и работать эффективнее него, с учетом больших нагрузок и прочих факторов
- Трудность контроля свойств и стабильности гидрогелей связана с постепенным изменением свойств гидрогеля, что может привести к недостаточной эффективности лечения или возникновению нежелательных явлений.
- Неполная резорбция, особенно больших по объему изделий из гидрогеля, способна привести к аккумуляции инородного материала в полости сустава, вызывая непредсказуемые нежелательные явления.
- Риск заражения чаще связан с повторными введениями гидрогеля из-за его ограниченного срока службы, поскольку теряются свойства и снижается функциональность.
- Потенциально возможны негативные реакции иммунной системы, например, аллергического характера.
- До сих пор имеются только ограниченные данные по безопасности и эффективности имплантируемых гидрогелей в продолжительном периоде.
- Стоимость производства гидрогеля может быть высокой, а потребность в специализированных производственных процессах и оборудовании дополнительно увеличивает общие затраты на лечение до значений, сопоставимых со стоимостью эндопротезирования.

В целом, современные возможности использования гидрогелей для терапии ОА многообещающие, но необходимы дополнительные исследования и разра-

ботки, чтобы полностью оптимизировать их дизайн и состав для клинического использования. Исходя из данных литературы, можно порекомендовать следующие направления дальнейших исследований гидрогелей для внутрисуставного лечения ОА:

- Разработка новых гидрогелевых композиций с программируемыми свойствами, такими как биосовместимость, биоразлагаемость и способность транспортировать лекарства.
- Построение математической модели гидрогелевых устройств и внутрисуставных структур для проведения физико-механических испытаний с целью получения исчерпывающих данных о прочностных и трибологических свойствах имплантов.
- Исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе действия гидрогелей при внутрисуставном лечении ОА.
- Исследование долгосрочных эффектов инъекций или имплантаций медицинских изделий из гидрогеля, включая безопасность и эффективность.
- Сравнение способов лечения с применением сложных изделий из гидрогелей с другими методами лечения ОА.
- Исследования, направленные на стандартизацию методов введения, дозировки и продолжительности лечения системами доставки лекарственных средств на гидрогелевой основе.
- Разработка методов визуализации для мониторинга реакции тканей сустава на введение гидрогелей и скорости прогрессирования ОА на фоне подобной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гидрогели являются перспективным материалом для лечения остеоартрита благодаря своим биомиметическим свойствам, биосовместимости и способности высвобождать терапевтические агенты непосредственно в пораженный сустав. Однако их долговечность и механическая прочность ограничены. Необходимы дальнейшие разработки по оптимизации их конструкции и состава для клинического применения, включая новые гидрогелевые композиции с программируемыми свойствами, и исследования долгосрочных эффектов и безопасности инъекций или имплантатов гидрогеля. Требуется также сравнительная оценка других методов лечения ОА и стандартизации дозирования и доставки систем доставки лекарств на основе гидрогеля.

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

- Georgiev T, Angelov AK. Modifiable risk factors in knee osteoarthritis: treatment implications. *Rheumatol Int.* 2019;39(7):1145–1157. <https://doi.org/10.1007/S00296-019-04290-Z>.
- Harlaar J, Macri EM, Wesseling M. Osteoarthritis year in review 2021: mechanics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(5):663–670. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.12.012>.
- Al-Khazraji BK, Appleton CT, Beier F et al. Osteoarthritis, cerebrovascular dysfunction and the common denominator of inflammation: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(4):462–470. <https://doi.org/10.1016/J.JOCA.2018.01.011>.
- Sun ARJ, Udduttula A, Li J et al. Cartilage tissue engineering for obesity-induced osteoarthritis: Physiology, challenges, and future prospects. *J Orthop Translat.* 2020;26:3–15. <https://doi.org/10.1016/J.JOT.2020.07.004>.
- Pak J, Lee JH, Pak N et al. Cartilage regeneration in humans with adipose tissue-derived stem cells and adipose stromal vascular fraction cells: updated status. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2146. <https://doi.org/10.3390/ijms19072146>.
- Armiento AR, Alini M, Stoddart MJ. Articular fibrocartilage – why does hyaline cartilage fail to repair? *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;146:289–305. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2018.12.015>.
- Murata K, Kokubun T, Morishita Y et al. Controlling abnormal joint movement inhibits response of osteophyte formation. *Cartilage.* 2018;9(4):391–401. <https://doi.org/10.1177/1947603517700955>.
- van der Kraan PM. The interaction between joint inflammation and cartilage repair. *Tissue Eng Regen Med.* 2019;16(4):327–334. <https://doi.org/10.1007/S13770-019-00204-Z>.
- Rathbun AM, Schuler MS, Stuart EA et al. Depression subtypes in individuals with or at risk for symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(5):669–678. <https://doi.org/10.1002/ACR.23898>.
- Gahunia HK, Pritzker KPH. Structure and function of articular cartilage. *Articular Cartilage of the Knee: Health, Disease and Therapy.* 2020. pp. 3–70. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7587-7_1.
- Lyndin M, Gluschenko N, Sikora V et al. Morphofunctional features of articular cartilage structure. *Folia Med Cracov.* 2019;59(3):81–93. <https://doi.org/10.24425/FMC.2019.131138>.
- Chow YY, Chin KY. The Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8293921. <https://doi.org/10.1155/2020/8293921>.
- Øiestad BE, Juhl CB, Culvenor AG et al. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for the development of knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis including 46 819 men and women. *Br J Sports Med.* 2022;56(5):349–355. <https://doi.org/10.1136/BJSPORTS-2021-104861>.
- Emami A, Namdari H, Parvizpour F, Arabpour Z. Challenges in osteoarthritis treatment. *Tissue Cell.* 2023;80. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2022.101992>.
- Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;31(4):458–466. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>.
- Mou D, Yu Q, Zhang J et al. Intra-articular injection of chitosan-based supramolecular hydrogel for osteoarthritis treatment. *Tissue Eng Regen Med.* 2021;18(1):113–125. <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00322-z>.
- Bierbrauer KL, Alasino RV, Barclay FE et al. Biocompatible hydrogel for intra-articular implantation comprising cationic and anionic polymers of natural origin: In vivo evaluation in a rabbit model. *Polymers (Basel).* 2021;13(24):4426. <https://doi.org/10.3390/POLYM13244426>.
- Mellati A, Akhtari J. Injectable hydrogels: a review of injectability mechanisms and biomedical applications. *Research in Molecular Medicine (RMM).* 2019;6(4):1–14. <https://doi.org/10.18502/RMM.V6I4.4799>.
- Rizzo F, Kehr NS. Recent advances in injectable hydrogels for controlled and local drug delivery. *Adv Healthc Mater.* 2021;10(1):e2001341. <https://doi.org/10.1002/ADHM.202001341>.
- Wei W, Ma Y, Yao X et al. Advanced hydrogels for the repair of cartilage defects and regeneration. *Bioact Mater.* 2020;6(4):998–1011. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.030>.
- Gonçalves C, Carvalho DN, Silva TH et al. Engineering of viscosupplement biomaterials for treatment of osteoarthritis: a comprehensive review. *Adv Eng Mater.* 2022;24:2101541. <https://doi.org/10.1002/ADEM.202101541>.
- Cai Z, Zhang H, Wei Y et al. Shear-thinning hyaluronan-based fluid hydrogels to modulate viscoelastic properties of osteoarthritis synovial fluids. *Biomater Sci.* 2019;7(8):3143–3157. <https://doi.org/10.1039/C9BM00298G>.
- Scognamiglio F, Travan A, Donati I et al. A hydrogel system based on a lactose-modified chitosan for viscosupplementation in osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2020;248:116787. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2020.116787>.
- Toropitsyn E, Pravda M, Rebenda D et al. A composite device for viscosupplementation treatment resistant to degradation by reactive oxygen species and hyaluronidase. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022;110(12):2595–2611. <https://doi.org/10.1002/JBM.B.35114>.
- Pontes-Quero GM, García-Fernández L, Aguilar MR et al. Active viscosupplements for osteoarthritis treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):171–183. <https://doi.org/10.1016/J.SEMARTHRT.2019.02.008>.
- Cao Y, Ma Y, Tao Y et al. Intra-articular drug delivery for osteoarthritis treatment. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2166. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122166>.

27. Gambaro FM, Ummano A, Andón FT et al. Drug delivery systems for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review of in vivo studies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9137. <https://doi.org/10.3390/IJMS22179137>.
28. Makvandi P, Della Sala F, Di Gennaro M et al. A hyaluronic acid-based formulation with simultaneous local drug delivery and antioxidant ability for active viscosupplementation. *ACS Omega.* 2022;7(12):10039–10048. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.1C05622>.
29. Toropitsyn E, Ščigalková I, Pravda M, Velebný V. Injectable Hyaluronic acid hydrogel containing platelet derivatives for synovial fluid viscosupplementation and growth factors delivery. *Macromol Biosci.* 2023;23(4):e2200516. <https://doi.org/10.1002/MABI.202200516>.
30. Xu J, Feng Q, Lin S et al. Injectable stem cell-laden supramolecular hydrogels enhance in situ osteochondral regeneration via the sustained co-delivery of hydrophilic and hydrophobic chondrogenic molecules. *Biomaterials.* 2019;210:51–61. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2019.04.031>.
31. Prince DA, Villamagna IJ, Borecki A et al. Thermoresponsive and covalently cross-linkable hydrogels for intra-articular drug delivery. *ACS Appl Bio Mater.* 2019;2(8):3498–3507. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00410>.
32. Li J, Weber E, Guth-Gundel S et al. Tough composite hydrogels with high loading and local release of biological drugs. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(9):e1701393. <https://doi.org/10.1002/ADHM.201701393>.
33. Liu L, Xiang Y, Wang Z et al. Adhesive liposomes loaded onto an injectable, self-healing and antibacterial hydrogel for promoting bone reconstruction. *NPG Asia Mater.* 2019;11:81. <https://doi.org/10.1038/S41427-019-0185-Z>.
34. Ishikawa S, Yoshikawa Y, Kamata H et al. Injectable hydrogels with phase-separated structures that can encapsulate live cells. *BioRxiv.* 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.01.31.478579>.
35. Moeinzadeh S, Park Y, Lin S, Yang YP. In-situ stable injectable collagen-based hydrogels for cell and growth factor delivery. *Materialia (Oxf).* 2021;15:100954. <https://doi.org/10.1016/J.MTLA.2020.100954>.
36. Young SA, Riahinezhad H, Amsden BG. In situ -forming, mechanically resilient hydrogels for cell delivery. *J Mater Chem B.* 2019;7(38):5742–5761. <https://doi.org/10.1039/C9TB01398A>.
37. Zhu S, Li Y, He Z et al. Advanced injectable hydrogels for cartilage tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:954501. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.954501>.
38. Yu W, Hu B, Boakye-Yiadom KO et al. Injectable hydrogel mediated delivery of gene-engineered adipose-derived stem cells for enhanced osteoarthritis treatment. *Biomater Sci.* 2021;9(22):7603–7616. <https://doi.org/10.1039/D1BM01122G>.
39. Wang S, Qiu Y, Qu L et al. Hydrogels for treatment of different degrees of osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:858656. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.858656>.
40. Gaetano G, Giuseppe P, Salvatore PF et al. Hyaluronic-based antibacterial hydrogel coating for implantable biomaterials in orthopedics and trauma: from basic research to clinical applications. Chapter Hydrogels. 2018. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.73203>.
41. Garg D, Matai I, Sachdev A. Toward designing of anti-infective hydrogels for orthopedic implants: from lab to clinic. *ACS Biomater Sci Eng.* 2021;7(6):1933–1961. <https://doi.org/10.1021/ACSBIMATERIALS.0C01408>.
42. Takemura S, Minoda Y, Sugama R et al. Comparison of a Vitamin E-infused highly crosslinked polyethylene insert and a conventional polyethylene insert for primary total knee arthroplasty at two years postoperatively. *Bone Joint J.* 2019;101-B(5):559–564. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B5.BJJ-2018-1355.R1>.
43. De Meo D, Ceccarelli G, Iaiani G et al. Clinical application of antibacterial hydrogel and coating in orthopaedic and traumatology surgery. *Gels.* 2021;7(3):126. <https://doi.org/10.3390/GELS7030126>.
44. Zhang Y, Liu X, Zeng L et al. Polymer fiber scaffolds for bone and cartilage tissue engineering. *Adv Funct Mater.* 2019;29:1903279. <https://doi.org/10.1002/ADFM.201903279>.
45. Niu X, Li N, Du Z, Li X. Integrated gradient tissue-engineered osteochondral scaffolds: Challenges, current efforts and future perspectives. *Bioact Mater.* 2022;20:574–597. <https://doi.org/10.1016/J.BIOACTMAT.2022.06.011>.
46. Jiang W, Xiang X, Song M et al. An all-silk-derived bilayer hydrogel for osteochondral tissue engineering. *Mater Today Bio.* 2022;17:100485. <https://doi.org/10.1016/J.MTBIO.2022.100485>.
47. Zhao T, Wei Z, Zhu W, Weng X. Recent developments and current applications of hydrogels in osteoarthritis. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(4):132. <https://doi.org/10.3390/BIOENGINEERING9040132>.
48. Radhakrishnan J, Manigandan A, Chinnaswamy P et al. Gradient nano-engineered in situ forming composite hydrogel for osteochondral regeneration. *Biomaterials.* 2018;162:82–98. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2018.01.056>.
49. Luo Y, Cao X, Chen J et al. Platelet-derived growth factor-functionalized scaffolds for the recruitment of synovial mesenchymal stem cells for osteochondral repair. *Stem Cells Int.* 2022;2022:2190447. <https://doi.org/10.1155/2022/2190447>.
50. Asensio G, Benito-Garzón L, Ramírez-Jiménez RA et al. Biomimetic gradient scaffolds containing hyaluronic acid and SR/ZN folates for osteochondral tissue engineering. *Polymers (Basel).* 2022;14(1):12. <https://doi.org/10.3390/polym14010012>.
51. Chuang EY, Chiang CW, Wong PC, Chen CH. Hydrogels for the application of articular cartilage tissue engineering: a review of hydrogels. *Adv Mater Sci Eng.* 2018;2018:4368910. <https://doi.org/10.1155/2018/4368910>.

52. Lim D, Renteria ES, Sime DS et al. Bioreactor design and validation for manufacturing strategies in tissue engineering. *Biodes Manuf.* 2022;5(1):43–63. <https://doi.org/10.1007/S42242-021-00154-3>.
53. Gamez C, Schneider-Wald B, Schuette A et al. Bioreactor for mobilization of mesenchymal stem/stromal cells into scaffolds under mechanical stimulation: Preliminary results. *PLoS ONE.* 2020;15(1):e0227553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227553>.
54. Daly AC, Sathy BN, Kelly DJ. Engineering large cartilage tissues using dynamic bioreactor culture at defined oxygen conditions. *J Tissue Eng.* 2018;9: 2041731417753718. <https://doi.org/10.1177/2041731417753718>.
55. Oprita EI, Iosageanu A, Craciunescu O. Progress in composite hydrogels and scaffolds enriched with icariin for osteochondral defect healing. *Gels.* 2022;8(10):648. <https://doi.org/10.3390/gels8100648>.
56. Kim YS, Guilak F. Engineering hyaluronic acid for the development of new treatment strategies for osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8662. <https://doi.org/10.3390/ijms23158662>.
57. Xu B, Ye J, Yuan FZ et al. Advances of stem cell-laden hydrogels with biomimetic microenvironment for osteochondral repair. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:247. <https://doi.org/10.3389/FBIOE.2020.00247>.
58. Mohammadinejad R, Kumar A, Ranjbar-Mohammadi M et al. Recent advances in natural gum-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: a review. *Polymers (Basel).* 2020;12(1):176. <https://doi.org/10.3390/polym12010176>.
59. Spitters TWGM, Stamatialis D, Petit A et al. In vitro evaluation of small molecule delivery into articular cartilage: effect of synovial clearance and compressive load. *Assay Drug Dev Technol.* 2019;17(4):191–200. <https://doi.org/10.1089/ADT.2018.907>.
60. Aisenbrey EA, Tomaschke A, Kleinjan E et al. A stereolithography-based 3D printed hybrid scaffold for in situ cartilage defect repair. *Macromol Biosci.* 2018;18(2): mabi.201700267. <https://doi.org/10.1002/mabi.201700267>.
61. Lam T, Dehne T, Krüger JP et al. Photopolymerizable gelatin and hyaluronic acid for stereolithographic 3D bioprinting of tissue-engineered cartilage. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2019;107(8):2649–2657. <https://doi.org/10.1002/JBM.B.34354>.
62. Li W, Wu D, Hu D et al. Stress-relaxing double-network hydrogel for chondrogenic differentiation of stem cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;107:110333. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2019.110333>.
63. Li H, Qi Z, Zheng S et al. The application of hyaluronic acid-based hydrogels in bone and cartilage tissue engineering. *Adv Mater Sci Eng.* 2019;2019: 3027303. <https://doi.org/10.1155/2019/3027303>.

Сведения об авторах

Сергей Александрович Чернядьев

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, сердечно-сосудистой хирургии, реконструктивной и пластической хирургии,
chsa-surg@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4207-1862>

Андрей Викторович Жилияков

доктор медицинских наук; доцент кафедры хирургических болезней, сердечно-сосудистой хирургии, реконструктивной и пластической хирургии,
doctor-zhilyakov@rambler.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-1261-3712>

Александр Викторович Пестов

кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник,
pestov@ios.uran.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

Елизавета Андреевна Веретенникова

магистр химии, аспирант,
lizaveret@yandex.ru,
<http://orcid.org/0009-0003-8588-5724>

Information about the authors

Sergej A. Chernjad'ev

Doctor of Science (Medicine),
Professor, Head of the Department of Surgical Diseases, Cardiovascular Surgery, Reconstructive and Plastic Surgery,
chsa-surg@mail.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4207-1862>

Andrey V. Zhilyakov

Doctor of Science (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Cardiovascular Surgery, Reconstructive and Plastic Surgery,
doctor-zhilyakov@rambler.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-1261-3712>

Aleksandr V. Pestov

PhD (Chemistry), Associate Professor, Senior Researcher,
pestov@ios.uran.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

Elizaveta A. Veretennikova

Master of Chemistry, Postgraduate Student,
lizaveret@yandex.ru,
<http://orcid.org/0009-0003-8588-5724>

Иван Сергеевич Каманцев

кандидат технических наук, заведующий сектором
новых материалов и технологий,
ks@imach.uran.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-0775-4043>

Никита Александрович Друкаренко

младший научный сотрудник,
targosk@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-5979-7398>

Кузнецов Алексей Викторович

кандидат технических наук, научный сотрудник,
kuz031082@rambler.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4123-1940>

Ivan S. Kamancev

PhD (Technical Sciences), Head of the New Materials
and Technologies Sector,
ks@imach.uran.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-0775-4043>

Nikita A. Drukarenko

Junior Researcher,
targosk@yandex.ru,
<http://orcid.org/0000-0002-5979-7398>

Kuznecov Aleksey Viktorovich

PhD (Technical Sciences), Researcher,
kuz031082@rambler.ru,
<http://orcid.org/0000-0003-4123-1940>

Статья поступила в редакцию 12.04.2023;
одобрена после рецензирования 27.04.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 12.04.2023;
approved after reviewing 27.04.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):115–122.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):115–122.

Обзор литературы
УДК 617.735-007.281-089:611.018.54
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-115-122>

Механизмы закрытия центральных и периферических разрывов сетчатки при использовании PRP плазмы

Сергей Сергеевич Шамкин^{1✉}, Серафима Николаевна Субботина²,
Армен Беникович Степанянц³

¹⁻² Центральная городская клиническая больница № 23, Екатеринбург, Россия

³ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ SergeyShamkin87@yandex.ru

Аннотация

Введение. Последнее десятилетие в разных областях медицины проводятся исследования по использованию обогащенной тромбоцитами плазмы. В офтальмологии препараты аутологичной плазмы крови широко применяются при патологиях сетчатки, таких как макулярный разрыв, отслойка сетчатки, а также при воспалительных и дегенеративных заболеваниях роговицы. **Цель работы** – на основании современных данных о патогенетических механизмах работы обогащенной тромбоцитами плазмы доказать ее эффективность и безопасность в хирургии сетчатки, а также обосновать возможность применения при травмах глаза. **Материалы и методы.** Проведен поиск научной литературы и публикаций в базах данных и электронных библиотеках PubMed, CyberLeninka, eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: обогащенная тромбоцитами плазма, факторы роста тромбоцитов, макулярный разрыв, отслойка сетчатки, витрэктомия; platelet-rich plasma, platelet growth factors, macular rupture, retinal detachment, vitrectomy. **Результаты и обсуждения.** Механизмы действия PRP плазмы в хирургии сетчатки обусловлены большой концентрацией тромбоцитов. Участвуя в гемостазе, эти форменные элементы крови запускают каскад реакций, приводящих к формированию фибриновой сетки, которая, сокращаясь, подтягивает края разрывов сетчатки друг к другу. Кроме того, богатый состав альфа гранул тромбоцитов после дегрануляции обеспечивает ткани пулом факторов роста, которые стимулируют и ускоряют регенерацию тканей. Наиболее изученные из них: PDGF, VEGF, TGF, IGF1, PF4, EGF, bFGF. **Заключение.** Препараты обогащенной тромбоцитами плазмы и их отдельные компоненты перспективны в лечении заболеваний сетчатки и безопасны, поскольку являются аутологичными. Проведенные исследования доказывают их эффективность в лечении разрывов сетчатки, что может быть использовано для закрытия дефектов травматической этиологии. **Ключевые слова:** обогащенная тромбоцитами плазма, факторы роста тромбоцитов, макулярный разрыв, отслойка сетчатки, витрэктомия

Для цитирования: Шамкин С.С., Субботина С.Н., Степанянц А.Б. Механизмы закрытия центральных и периферических разрывов сетчатки при использовании PRP плазмы. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):115–122. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-115-122>

© Шамкин С. С., Субботина С. Н., Степанянц А. Б., 2023
© Shamkin S. S., Subbotina S. N., Stepanyants A. B., 2023

Mechanisms of closure of central and peripheral retinal tears using PRP plasmaSergey S. Shamkin^{1✉} Serafima N. Subbotina², Armen B. Stepanyants³¹⁻² Central City Clinical Hospital No. 23, Ekaterinburg, Russia³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ SergeyShamkin87@yandex.ru

Abstract

Introduction Research into the use of platelet-enriched plasma has been conducted in various fields of medicine over the last decade. In ophthalmology, autologous blood plasma products are widely used for retinal pathologies such as macular rupture, retinal detachment, and inflammatory and degenerative corneal diseases. **The aim of the work** was to prove on the basis of current data on the pathogenetic mechanisms of platelet-enriched plasma its effectiveness and safety in retinal surgery and to substantiate the possibility of its use in eye injuries. **Materials and methods** A search of scientific literature and publications in PubMed, CyberLeninka, eLibrary databases and electronic libraries was performed using the search words and phrases: platelet-rich plasma, platelet growth factors, macular rupture, retinal detachment, vitrectomy. **Results and discussion** The mechanisms of action of PRP plasma in retinal surgery are due to the high concentration of platelets. By participating in hemostasis, these blood cells trigger a cascade of reactions leading to the formation of a fibrin mesh, which, by contracting, pulls the edges of retinal tears together. In addition, the rich composition of platelet alpha granules after degranulation provides the tissue with a pool of growth factors that stimulate and accelerate tissue regeneration. The most studied of these are: PDGF, VEGF, TGF, IGF1, PF4, EGF, bFGF. **Conclusion** Platelet-enriched plasma preparations and their individual components are promising in the treatment of retinal diseases and are safe because they are autologous. Studies prove their efficacy in the treatment of retinal tears, which can be used to close defects of traumatic etiology.

Keywords: platelet-rich plasma, platelet growth factors, macular rupture, retinal detachment, vitrectomy

For citation: Shamkin SS, Subbotina SN, Stepanyants AB. Mechanisms of closure of central and peripheral retinal tears using PRP plasma. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):115–122. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-115-122>

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие в современной медицине проводятся исследования по использованию ценных свойств и состава тромбоцитов в регенеративной медицине, ортопедии, офтальмологии, челюстно-лицевой хирургии, при лечении язв и ожогов.

Обогащенная тромбоцитами плазма (англ. Platelet Rich Plasma, PRP) – это концентрат аутологичных тромбоцитов в небольшом объеме плазмы, получаемый путем центрифугирования. В офтальмологии нашли широкое применение жидкие формы PRP в лечении макулярных разрывов [1–4]. Проводятся исследования применения аутологичных тромбоцитов при лечении отслоек сетчатки, в том числе с гигантскими разрывами и обширными отрывами от зубчатой линии, а также в рецидивирующих случаях [5–8]. В отечественной и зарубежной литературе описан позитивный опыт применения препаратов обогащенной тромбоцитами плазмы при различной патологии роговицы, в том числе в случае ранений [9–12]. Благодаря высокой концентрации факторов роста данные препараты используются в качестве вспомогательной терапии при лечении ожогов глаз [13–15]. Препараты аутологичной плазмы крови являются абсолютно безопасными для пациента, поскольку получены из

тканей собственного организма и имеют высокий потенциал.

Важно изучить патогенетические механизмы действия PRP с целью улучшения получаемых свойств, а также расширения показаний для ее применения.

Цель работы – на основании современных данных о патогенетических механизмах работы обогащенной тромбоцитами плазмы доказать ее эффективность и безопасность в хирургии сетчатки, а также обосновать возможность применения при травмах глаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научных публикаций был осуществлен в базах данных и электронных библиотеках PubMed, CyberLeninka, eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: обогащенная тромбоцитами плазма, факторы роста тромбоцитов, макулярный разрыв, отслойка сетчатки, витрэктомия; platelet-rich plasma, platelet growth factors, macular rupture, retinal detachment, vitrectomy. Предпочтение отдавалось научным работам, опубликованным за последние 15 лет. Критерии включения: полнотекстовые одномоментные, ретроспективные, проспективные аналитические исследования, позволяющие составить представление о механизмах работы препара-

ратов плазмы, а также доказывающие эффективность и безопасность ее применения при разных патологиях глаз. Критерии исключения: работы, текст которых был недоступен в полном объеме, а также исследования, которые не объясняют принципов работы обогащенной тромбоцитами плазмы, а лишь представляют количественный отчет о результатах применения. Всего по поисковым словам в различных комбинациях было найдено 474 ссылок. Далее проведено исключение работ, не соответствовавших критериям включения. В результате в данный обзор были включены 60 публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Предложено множество протоколов приготовления препаратов аутологичной плазмы с повышенным содержанием тромбоцитов различной концентрации и структурой компонентов. Согласно международной классификации все препараты PRP подразделяются на четыре типа:

- чистая обогащенная тромбоцитами плазма (англ. Pure Platelet Rich Plasma, P-PRP);
- плазма, обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами (англ. Leucocyte Platelet-Rich Plasma, L-PRP);
- чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (англ. Pure Platelet-Rich Fibrin, P-PRF);
- обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (англ. Leucocyte Platelet-Rich Fibrin, L-PRF).

Типы P-PRP- и L-PRP относятся к жидким формам, а P-PRF и L-PRF – к гелеобразным [16, 17].

Одним из важнейших компонентов PRP плазмы являются тромбоциты, мелкие форменные элементы крови, в норме циркулирующие в кровотоке в концентрации 180–320 тысяч клеток на 1 мкл. Инактивированные тромбоциты имеют дисковидную форму диаметром около 2–5 мкм, толщиной около 0,5 мкм, активированные образуют выступы клеточной мембраны, покрывающие их поверх-

ность. Тромбоциты лишены ядер, а внутри содержат эндоплазматический ретикулум, митохондрии и многочисленные гранулы в количестве 60–70 на каждую клетку [18–20] (рис. 1, 2).



Рис. 1. Строение тромбоцита (авторская иллюстрация)



Рис. 2. Активированный тромбоцит (авторская иллюстрация)

Гранулы тромбоцитов представляют наибольший интерес для изучения и делятся на три типа: альфа гранулы, плотные гранулы и лизосомальные гранулы [21–23] (табл. 1).

Таблица 1

Структуре и содержанию гранул тромбоцитов

Характеристика	Альфа гранулы [18, 21, 23]	Плотные (дельта) гранулы [18, 19]	Лизосомальные (гамма) гранулы [18, 19]
Количество на 1 клетку	50–60	3–8	2–3
Размер, нм	200–400	150	150–200
Содержание	Около 300 видов различных белков, среди которых: – тромбоцитарные факторы свертывания (в т.ч. фактор V, фактор VIII, фибронектин, фибриноген); – факторы роста (PDGF, VEGF, EGF)	АДФ, АТФ, серотонин, ионы кальция	Лизосомальные ферменты (кислые гидролазы)
Функция	Адгезия, активация, агрегация тромбоцитов, а также воспаление, иммунный ответ, регенерация тканей	Сокращение стенки поврежденного сосуда, активация и агрегация тромбоцитов	Адгезия, вероятно разрушение остатков поврежденных клеток для лучшего прикрепления тромба, а также растворение образовавшегося тромба

Первая функция тромбоцитов – участие в гемостазе, который представляет собой сложный многофакторный и многоуровневый процесс. Согласно имеющимся данным, в гемостазе участвуют порядка 200 видов белков, многие из которых в настоящее время окончательно не изучены [20, 24, 25].

К основным механизмам гемостаза относятся сосудисто-тромбоцитарный (спазм и вазоконстрикция, активация и агрегация тромбоцитов с высвобождением содержимого гранул, механическая закупорка агрегированными тромбоцитами) и коагуляционный (образование фибриновой сетки, плотная закупорка фибриновым сгустком, с тромбоцитами и эритроцитами). Под тромбом происходит регенерация и пролиферация поврежденных тканей, далее тромб растворяется при участии различных ферментов [18–20].

Кроме участия в гемостазе тромбоциты играют немаловажную роль в регуляции локального воспалительного ответа, а также в регенеративных процессах поврежденных тканей благодаря составу гранул [26–32].

Среди изученных факторов роста, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов, стоит отметить:

- тромбоцитарный фактор роста (англ. Platelet-Derived Growth Factor, PDGF), который индуцирует деление клеток мезенхимального происхождения, включая фибробласты, гладкомышечные клетки и глиальные клетки, участвует в пролиферации и ангиогенезе, стимулирует образования грануляционной ткани [33–35];

- трансформирующий фактор роста β (англ. Transforming Growth Factor beta, TGF- β), контролирующий этапы клеточного цикла, в том числе клеточную дифференцировку и апоптоз [36, 37];

- инсулиноподобный фактор роста 1 (англ. Insulin-like Growth Factor 1, IGF1), осуществляющий эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов клеточного цикла, отвечающий за рост, развитие и дифференцировку тканей организма [36];

- тромбоцитарный фактор 4 (англ. Platelet Factor 4, PF4), который, являясь хемокином, стимулирует миграцию нейтрофилов и фибробластов, участвует в локальном воспалительном ответе [38, 39];

- эпидермальный фактор роста (англ. Epidermal Growth Factor, EGF), ускоряющий рост и деление эпителиальных и эпидермальных клеток, стимулирующий ангиогенез [40, 41];

- факторы роста эндотелия сосудов (англ. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), стимулирующие васкулогенез (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенез (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе) [42–45];

- фактор роста фибробластов (англ. basic Fibroblast Growth Factor, bFGF), способствующий пролиферации фибробластов, а также стимулирующий ангиогенез [25, 46, 47].

Также в PRP плазме обнаружен ряд цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-

15, IL-17, IL-23, TNF α и TNF β), играющих значимую роль в локальном воспалительном ответе [48, 49].

Патогенетические механизмы действия PRP в закрытии разрывов сетчатки

Выделяется два основных механизма действия PRP в закрытии центральных и периферических разрывов сетчатки. Первый представляет собой механическое стягивание краев фибриновой сеткой. После адгезии тромбоцитов к тканям и их агрегации, происходит выброс содержимого альфа-гранул и стимуляция гемостаза. В результате каскада реакций, которые отвечают за свертывание крови, формируются сети волокон фибрина, и происходит переход крови из жидкого состояния в желеобразное [50]. Разветвленные нити фибрина, сокращаясь, механически подтягивают края разрыва (рис. 3).

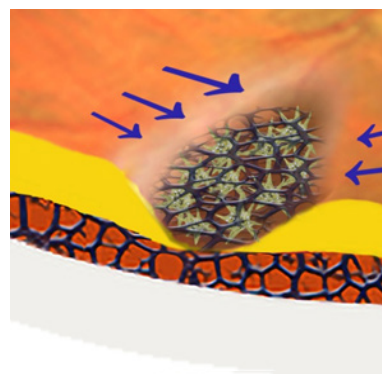


Рис. 3. Фибриновая сетка, заполняющая макулярный разрыв и направление сил натяжения (авторская иллюстрация)

Второй механизм работы PRP состоит в воздействии факторов роста. В результате регулируемого экзоцитоза альфа-гранул тромбоцитов и высвобождения их содержимого во внеклеточную среду, ткани обеспечиваются пулом факторов роста, которые, предположительно, стимулируют и ускоряют регенерацию тканей [51, 52]. После дегрануляции в тромбоцитах секреция факторов роста происходит до 3–5 дней, а активность проявляется в течение 7–10 дней [53], их влияние на нейропротекцию и нейрогенез сетчатки в последние годы активно изучается.

Свежие исследования воздействия факторов роста, содержащихся в PRP плазме, на культуры клеток сетчатки *in vitro* проведены в 2021 г. Применялись иммунохимические методы окрашивания и флуоресцентная микроскопия культур нейронов и Мюллеровских клеток после воздействия PRP. В результате установлено, что комплекс факторов роста не увеличивает выживаемость нейронов сетчатки, однако при этом увеличивает количество глиальных клеток Мюллера, вероятно, связано с такими факторами, как PDGF, IGF-1, FGF, мощными стимуляторами репликации и пролиферации клеток [55, 56].

Вероятно, пролиферация Мюллерглии играет важную роль в структурном восстановлении разрывов сетчатки после инстилляции PRP плазмы. Как известно, клетки Мюллера относятся к макроглии и выполняют опорную, буферную, трофическую

функции, а также участвуют в передаче световых импульсов. Структурно их комплекс похож на каркас сетчатки (рис. 4).

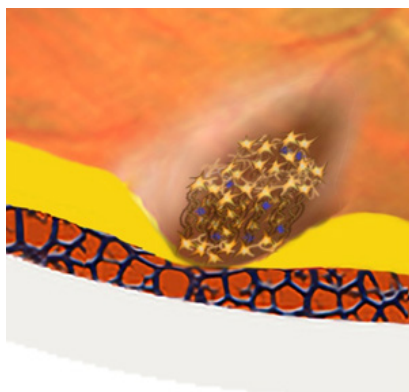


Рис. 4. Восстановление каркаса сетчатки за счет деления и пролиферации разветвленных клеток Мюллера (авторская иллюстрация)

Среди отдельных факторов роста, содержащихся в альфа гранулах, достаточно хорошо изучен белок VEGF. Установлено, что он участвует не только в ангиогенезе и усилении проницаемости сосудов, но и имеет нейропротективные функции. Группа исследователей под руководством Xin-min Ding в культуральной среде нейронов в условиях гипоксии вводили различные концентрации VEGF и определяли жизнеспособность клеток. Оказалось, что определенные концентрации VEGF увеличивали жизнеспособность нейронов на 25 % по сравнению с культурами без добавления данного белка [57]. Фактор роста эндотелия сосудов также поддерживает жизнеспособность клеток Мюллера. В исследованиях получены прямые доказательства стимуляции выработки нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) под действием VEGF, который также присутствует в сетчатке и поддерживает жизнеспособность клеток Мюллера [58].

Кроме того, VEGF, подобно ангиогенезу, участвует в нейрогенезе, стимулируя пролиферацию предшественников нейронов. Kunlin Jin с соавт. в 2002 г. после введения VEGF получили увеличение

количества нейронов и глиальных клеток в культурах *in vitro* на 20–30 %. Данный эффект был вызван увеличением клеточной пролиферации, а не уменьшением гибели клеток, что доказано маркировкой клеток бромдезоксимуридином. В исследовании *in vivo* клетки, полученные после обработки VEGF, включали незрелые и зрелые нейроны, глиальные и эндотелиальные клетки [59].

С другой стороны, PRP плазма, а именно обнаруженный в ней набор цитокинов (в частности IL-6, IL-12), активизирует микроглию, способствует ее миграции и трансформации в фагоциты, обуславливая умеренные признаки воспаления [54, 60]. Как известно, выраженная воспалительная реакция может приводить к гибели части нейронов сетчатки. Ряд авторов предлагает инактивацию провоспалительных компонентов PRP путем нагревания, а также добавления антител против цитокинов [48]. Данные приемы дискуссионны при использовании PRP для закрытия разрывов сетчатки, поскольку некоторые исследователи отмечают, что воспалительный компонент, вероятно, также способствует быстрому закрытию разрывов. В данном случае на наш взгляд, целесообразнее моделировать дозированное снижение воспалительной реакции путем применения различных препаратов, таких как глюкокортикостероиды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение PRP патогенетически обосновано. Но многие компоненты, факторы роста, содержащиеся в препаратах обогащенной тромбоцитами плазмы, до сих пор остаются малоизученными. Препараты PRP и их отдельные компоненты перспективны в лечении витреоретинальной патологии, они безопасны, поскольку являются аутологичными. Проведенные исследования доказывают их эффективность в лечении разрывов сетчатки, что может быть использовано для закрытия дефектов травматической этиологии. Научные работы и активные исследования в этом направлении продолжаются, их цель – получить хорошие анатомические и функциональные результаты.

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. Arias JD, Hoyos AT, Alcántara B et al. Plasma rich in growth factors for persistent macular hole: A pilot study. *Retin Cases Brief Rep.* 2022;16(2):155–160. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000957>.
2. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Крупина Е.А. с соавт. Богатая тромбоцитами плазма крови в хирургическом лечении макулярных разрывов. Обзор литературы. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2016;16(5–6):88–93. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2016.0.5-6.88-93>.
3. Zakharov VD, Shkvorchenko DO, Krupina EA et al. Platelet-rich blood plasma in surgical treatment of macular holes. Literature review. *Postgraduate Bulletin of the Volga Region.* 2016;16(5–6):88–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2016.0.5-6.88-93>.
4. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Крупина Е.А. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. *Офтальмохирургия.* 2017;3:27–30. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-27-30>.
5. Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Krupina EA. Surgical treatment of primary macular hole using platelet-rich plasma. *Ophthalmosurgery.* 2017;3:27–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-3-27-30>.
6. Чупров А.Д., Ломухина Е.А., Казеннов А.Н. Опыт хирургического лечения макулярных разрывов с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP) (первые клинические результаты). *Практическая медицина.* 2017;2(9):247–249.
7. Chuprov AD, Lopukhina EA, Kazennov AN. Experience of surgical treatment of macular holes using platelet rich plasma (PRP) (first clinical results). *Practical Medicine.* 2017;2(9):247–249. (In Russ.).
8. Nadal J, López-Fortuny M, Sauvageot P, Pérez-Formigó D. Treatment of recurrent retinal detachment secondary to optic nerve coloboma with injection of autologous platelet concentrate. *J AAPOS.* 2012;16(1):100–101. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2011.10.007>.
9. Арсютов Д.Г. Использование аутологичной кондиционированной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с центральным, парацентральным и периферическими разрывами. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2019;15(2):422–425.
10. Arsyutov DG. The use of autologous conditioned plasma enriched with platelets in surgery of regmatogenic retinal detachment with central, paracentral and peripheral ruptures. *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2019; 15(2):422–425. (In Russ.).
11. Арсютов Д.Г. Использование нового типа обогащенной тромбоцитами плазмы – аутологичной кондиционированной плазмы (ACP) в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с большими и множественными разрывами, отрывом от зубчатой линии. *Современные технологии в офтальмологии.* 2019;1:22–25. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-22-25>.
12. Arsyutov DG. The use of a new type of platelet-rich plasma – autologous conditioned plasma (ACP) in surgery of regmatogenic retinal detachment with large and multiple ruptures, separation from ora serrata. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2019;1:22–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-22-25>.
13. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Какунина С.А. с соавт. Применение богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018;21(3):39–42.
14. Zakharov VD, Shkvorchenko DO, Kakunina SA et al. Application of platelet-rich blood plasma in surgery of regmatogenic retinal detachment complicated by macular hole. *Tauride Medico-Biological Bulletin.* 2018;21(3):39–42. (In Russ.).
15. Тарабрина В.А., Гаврилюк И.О., Чурашов С.В., Куликов А.Н. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы при экспериментальной хронической эрозии роговицы. *Современные технологии в офтальмологии.* 2020;3:83–84. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-3-83-84>.
16. Tarabrina VA, Gavriluk IO, Churashov SV, Kulikov AN. The use of platelet-rich plasma in experimental chronic corneal erosion. *Modern Technologies in Ophthalmology.* 2020;3:83–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-3-83-84>.
17. Kim KM, Shin YT, Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(6):544–550. <https://doi.org/10.1007/s10384-012-0175-y>.
18. Okumura Y, Inomata T, Fujimoto K et al. Biological effects of stored platelet-rich plasma eye-drops in corneal wound healing. *Br J Ophthalmol.* 2022;bjo-2022-322068. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322068>.
19. Choi SY, Kim S, Park KM. Initial healing effects of platelet-rich plasma (PRP) gel and platelet-rich fibrin (PRF) in the deep corneal wound in rabbits. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(8):405. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080405>.
20. Mallone F, Marenco M, Giustolisi R et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) to promote corneal healing in firework-related ocular burn and total limbal stem cell deficiency (LSCD). *Eur J Ophthalmol.* 2022;11206721221080004. <https://doi.org/10.1177/11206721221080004>.
21. Sharma N, Kaur M, Agarwal T et al. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(2):214–235. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.09.005>.
22. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. с соавт. Случай применения аутологичного тромбофибринового сгустка у пациента с послеожоговой персистирующей эрозией роговицы. *Трансплантология.* 2019;11(2):150–157.
23. Fedoseeva EV, Chentsova EV, Borovkova NV et al. The case of the use of an autologous thrombofibrin clot in a patient

- with post-burn persistent erosion of the cornea. *Transplantology*. 2019;11(2):150–157. (In Russ.).
24. Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1131–1137. <https://doi.org/10.2174/138920112800624328>.
25. Попов Е.М., Куликов А.Н., Чурашов С.В. с соавт. Сравнение показателей получаемой разными способами аутоплазмы, используемой для лечения пациентов с макулярным разрывом. *Офтальмологические ведомости*. 2021;14(4):27–34. <https://doi.org/10.17816/OV89413>.
26. Popov EM, Kulikov AN, Churashov SV et al. Comparison of indicators of autoplasm obtained by different methods used for the treatment of patients with macular hole. *Ophthalmological Statements*. 2021;14(4):27–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV89413>.
27. Michelson AD. Platelets. 4th version. Elsevier Science, 2019. 1268 p.
28. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М : ГЭОТАР-Медиа ; 2011. С. 68–174.
29. Mazurov AV. Physiology and pathology of platelets. Moscow : GEOTAR-Media ; 2011. pp. 68–174. (In Russ.).
30. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-vessel wall interactions in hemostasis and thrombosis. San Rafael (CA) : Morgan & Claypool Life Sciences ; 2010. pp. 24–65.
31. Italiano JE, Battinelli EM. Selective sorting of alpha-granule proteins. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):173–176. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03387.x>.
32. Italiano JE, Shivdasani RA. Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost*. 2003;1(6):1174–1182. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00290.x>.
33. Maynard DM, Heijnen HF, Horne MK et al. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1945–1955. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02690.x>.
34. Yip J, Shen Y, Berndt MC, Andrews RK. Primary platelet adhesion receptors. *IUBMB Life*. 2005;57(2):103–108. <https://doi.org/10.1080/15216540500078962>.
35. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009;23(4):177–189. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.04.001>.
36. Linke B, Schreiber Y, Picard-Willems B et al. Activated platelets induce an anti-inflammatory response of monocytes/macrophages through cross-regulation of PGE2 and cytokines. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1463216. <https://doi.org/10.1155/2017/1463216>.
37. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res*. 2011;127 Suppl 2:34–37. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70153-5).
38. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(5):585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>.
39. Abraham J, Klagsbrun M. In: RA Clark, editor. The molecular and cellular biology of wound repair. 2nd ed. New York : Plenum Press ; 1996.
40. Greenhalgh DG. The role of growth factors in wound healing. *J Trauma*. 1996;41(1):159–167. <https://doi.org/10.1097/00005373-199607000-00029>.
41. Mast BA, Schultz GS. Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1996;4(4):411–420. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1996.40404.x>.
42. Robson MC. The role of growth factors in the healing of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1997;5(1):12–17. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1997.50106.x>.
43. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(4):197–204. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2004.03.007>.
44. Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family. *FEBS J*. 2005;272(22):5723–5741. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04989.x>.
45. LaRochelle WJ, Jeffers M, McDonald WF et al. PDGF-D, a new protease-activated growth factor. *Nat Cell Biol*. 2001;3(5):517–521. <https://doi.org/10.1038/35074593>.
46. Cecerska-Heryć E, Goszka M, Serwin N et al. Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;64:84–94. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.11.003>.
47. Ong CH, Tham CL, Harith HH et al. TGF- β -induced fibrosis: A review on the underlying mechanism and potential therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol*. 2021;911:174510. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174510>.
48. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatiopoulos K, Stellos K. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine*. 2019;122:154157. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.09.013>.
49. Wirtz TH, Tillmann S, Strüßmann T et al. Platelet-derived MIF: a novel platelet chemokine with distinct recruitment properties. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.039>.
50. Kiuru J, Viinikka L, Myllylä G et al. Cytoskeleton-dependent release of human platelet epidermal growth factor. *Life Sci*. 1991;49(26):1997–2003. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90642-o](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90642-o).
51. Liao WJ, Wu MY, Peng CC et al. Epidermal growth factor-like repeats of SCUBE1 derived from platelets are critical for thrombus formation. *Cardiovasc Res*. 2020;116(1):193–201. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz036>.
52. Salgado R, Benoy I, Bogers J et al. Platelets and vascular endothelial growth factor (VEGF): a morphological and functional

- study. *Angiogenesis*. 2001;4(1):37–43. <https://doi.org/10.1023/a:1016611230747>.
53. Selheim F, Holmsen H, Vassbotn FS. Identification of functional VEGF receptors on human platelets. *FEBS Lett*. 2002;512(1–3):107–110. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)02232-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)02232-9)
 54. Mariotti V, Fiorotto R, Cadamuro M et al. New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology. *JHEP Rep*. 2021;3(3):100251. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100251>.
 55. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:67–81. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.002>.
 56. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig*. 2016;20(9):2353–2360. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>.
 57. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002;30(2):97–102. <https://doi.org/10.1054/jcms.2002.0285>.
 58. Ruzafa N, Pereiro X, Fonollosa A et al. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) increases the number of retinal müller glia in culture but not the survival of retinal neurons. *Front Pharmacol*. 2021;12:606275. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.606275>.
 59. Mussano F, Genova T, Munaron L et al. Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets*. 2016;27(5):467–471. <https://doi.org/10.3109/09537104.2016.1143922>.
 60. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1433–1446. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31819bcc9c>.
 61. Anitua E, Prado R, Azkargorta M et al. High-throughput proteomic characterization of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret)-derived fibrin clot interactome. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015;9(11):E1–E12. <https://doi.org/10.1002/term.1721>.
 62. Haaland HD, Holmsen H. Potentiation by adrenaline of agonist-induced responses in normal human platelets in vitro. *Platelets*. 2011;22(5):328–337. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.551949>.
 63. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7(4):189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>.
 64. Ruzafa N, Pereiro X, Fonollosa A et al. The effect of plasma rich in growth factors on microglial migration, macroglial gliosis and proliferation, and neuronal survival. *Front Pharmacol*. 2021;12:606232. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.606232>.
 65. Vahabi S, Vaziri S, Torshabi M, Rezaei Esfahrood Z. Effects of plasma rich in growth factors and platelet-rich fibrin on proliferation and viability of human gingival fibroblasts. *J Dent (Tehran)*. 2015;12(7):504–512.
 66. Zhang W, Jiang H, Kong Y. Exosomes derived from platelet-rich plasma activate YAP and promote the fibrogenic activity of Müller cells via the PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res*. 2020;193:107973. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.107973>.
 67. Ding XM, Mao BY, Jiang S et al. Neuroprotective effect of exogenous vascular endothelial growth factor on rat spinal cord neurons in vitro hypoxia. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(19):1644–1650.
 68. Le YZ, Xu B, Chucair-Elliott AJ et al. VEGF mediates retinal Müller cell viability and neuroprotection through BDNF in diabetes. *Biomolecules*. 2021;11(5):712. <https://doi.org/10.3390/biom11050712>.
 69. Jin K, Zhu Y, Sun Y et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(18):11946–11950. <https://doi.org/10.1073/pnas.182296499>.
 70. Luo XG, Chen SD. The changing phenotype of microglia from homeostasis to disease. *Transl Neurodegener*. 2012;1(1):9. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-9>.

Сведения об авторах

С. С. Шамкин

врач офтальмолог,
SergeyShamkin87@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3504-8886>

С. Н. Субботина

врач офтальмолог,
<https://orcid.org/0000-0001-9284-6502>

А. Б. Степанянц

доктор медицинских наук,
профессор кафедры офтальмологии,
Stepanyants@okb1.ru

Information about the authors

S. S. Shamkin

Ophthalmologist,
SergeyShamkin87@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-3504-8886>

S. N. Subbotina

Ophthalmologist,
<https://orcid.org/0000-0001-9284-6502>

A. B. Stepanyants

Doctor of Sciences (Medicine),
Professor in the Department of Ophthalmology,
Stepanyants@okb1.ru

Статья поступила в редакцию 07.02.2023;
одобрена после рецензирования 26.04.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 07.02.2023;
approved after reviewing 26.04.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):123–130.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):123–130.

Обзор литературы
УДК 616.98:578.834:616.64
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-123-130>

Состояние репродуктивной системы у мужчин после заражения коронавирусом и вакцинации

Хасан Т. Дж. Матар[✉], Гарсиа Мпака Виторино Эштевеш

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия
[✉] Dr.urologist.hasan@mail.ru

Аннотация

Введение. Пандемия COVID-19 стала серьезной проблемой для системы здравоохранения России и всего мира, так как патогенное влияние возбудителя может вызывать систематический круг осложнений в организме, особенно в репродуктивной системе. **Цель работы** – на основе анализа данных литературы определить состояние репродуктивной системы у мужчин после заражения коронавирусом и вакцинации против коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** Поиск работ о состоянии репродуктивной системы у мужчин после заражения коронавирусом и вакцинации был проведен в базах данных PubMed, Medline, EMBASE и в электронной библиотеке eLibrary.ru. **Результаты.** На репродуктивную способность пациентов мужского пола, переболевших COVID-19, оказывают воздействие многочисленные факторы: статус общего здоровья, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие системного воспалительного ответа, активация процессов липоперокисления и другие. Данные изменения вызывают воспалительный процесс в тканях репродуктивной системы, секрецию провоспалительных цитокинов, дисбаланс антиоксидантной системы, формирование окислительного стресса, поражение клеток Лейди-га и Сертоли, формирование репродуктивной недостаточности и бесплодие. **Обсуждение.** Подтверждена патогенетическая роль SARS-CoV-2 в развитии репродуктивной депрессии у мужчин с коронавирусной инфекцией, которая оказывает длительное, негативное и стойкое воздействие на состояние гемодинамики тестикул, уровень общего тестостерона в крови и параметры эякулята. **Заключение.** Результаты опубликованных исследований свидетельствуют об ухудшении состояния репродуктивной системы у мужчин после заражения коронавирусом.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, репродуктивная система, мужчина

Для цитирования: Матар Х.Т.Дж., Эштевеш Г.М.В. Состояние репродуктивной системы у мужчин после заражения коронавирусом и вакцинации. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):123–130. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-123-130>

© Матар Х. Т. Дж., Эштевеш Г. М. В., 2023

© Matar Kh. T. Dzh., Esteves G. M. V., 2023

Reproductive system status in men after coronavirus infection and vaccination

Хасан Т. Дж. Матар[✉], Garcia Mpaca Victorino Esteves

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

✉ Dr.urologist.hasan@mail.ru

Abstract

Introduction The COVID-19 pandemic is a serious problem for the health care system in Russia and world-wide, as the pathogenic influence of the pathogen can cause a systematic range of complications in the body, especially in the reproductive system. **The aim of the work** was to determine the state of the reproductive system in men after coronavirus infection and vaccination based on the analysis of literature data. **Materials and methods** The search for papers on the state of the reproductive system in men after coronavirus infection and vaccination was conducted in PubMed, Medline, EMBASE and eLibrary.ru databases. **Results** The reproductive capacity of male patients who have undergone COVID-19 is affected by numerous factors: general health status, activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, development of systemic inflammatory response, activation of lipoperoxidation processes, etc. This changes cause inflammatory response in the tissues of the reproductive system, secretion of pro-inflammatory cytokines, imbalance of the antioxidant system, formation of oxidative stress, damage to Leydig and Sertoli cells, formation of reproductive insufficiency and infertility. **Discussion** The pathogenetic role of SARS-CoV-2 in the development of reproductive depression in men with coronavirus infection, which has a prolonged, negative and persistent effect on the state of testicular hemodynamics, the level of total testosterone in blood and ejaculate parameters, was confirmed. **Conclusion** The results of the study suggest a deterioration of the reproductive system in men following coronavirus infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, reproductive system, male

For citation:

Matar KhTDzh, Esteves GMV. Reproductive system status in men after coronavirus infection and vaccination. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):123–130. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-123-130>

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивное здоровье – это нормальное анатомическое и функциональное состояние репродуктивной системы, способное обеспечить умственное, физическое, экономическое и социальное благополучие человека¹. Репродуктивная система человека считается композитной и динамичной экосистемой. Процесс повышения роли городской культуры в развитии общества сопровождается возникновением медицинских, социальных и экологических проблем, которые оказывают воздействие на активность иммунной системы с риском изменений биоценозов организма [1–6].

Изменяющиеся жизненные обстоятельства ведут к изменениям поведенческих процессов, снижению нравственных качеств личности в межличностных отношениях и нарушению признаков персонального здоровья. Экологические изменения (сокращение озонового слоя, парниковый эффект, мировое потребление, сокращение биологических видов и т.д.) оказывают влияние на жизненные и рабочие способности человека, с одной стороны, и на функциональное и анатомическое состояние его системы гомеостаза, с другой. Это приводит к дис-

функции многих органов и систем организма, в том числе репродуктивной системы [7–13].

До сих пор одним из главных вопросов национальных и международных органов здравоохранения является рост заболеваемости коронавирусной инфекцией, особенно среди молодых мужчин, и ее способность оказывать воздействие на активность репродуктивного здоровья и воспроизводства населения [14–19].

По сведениям ВОЗ общая заболеваемость COVID во всем мире составляет 683 млн. случаев, смертность – 7,0 млн., в Российской Федерации – 22,5 млн. и 397 тыс. случаев соответственно [20].

После проникновения возбудителя коронавируса SARS-CoV-2 в респираторную систему он контактирует с альвеоцитами и пневмоцитами при помощи рецептора трансмембранной сериновой протеазы типа 2 и ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ). Данное изменение приводит к диффузному поражению альвеолярной системы, развитию локального воспалительного процесса, интенсификации цитокинового шторма и иммунной системы, эндотоксемии, тканевой гипоксии, активации перекисного окисления липидов, ингибированию антиоксидантной защиты. Нарушение активности системы гомеостаза ведет к утяжелению течения патологии, формированию системного воспаления,

¹ URL: www.who.int/southeastasia/health-topics/reproductive-health

дисфункции различных органов, в частности репродуктивной депрессии [21–24].

В настоящее время в клинической практике особый интерес уделяется влиянию коронавирусной патологии на состояние репродуктивной системы у мужчин и ее роли в развитии репродуктивного стресса [25–30].

Цель работы – на основе анализа литературных данных определить состояние репродуктивной системы у мужчин после заражения коронавирусом и вакцинации против коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск работ о состоянии репродуктивной системы у мужчин после заражения коронавирусом и вакцинации был проведен в базах данных PubMed, Medline, EMBASE и электронной библиотеке eLibrary. Критерии отбора публикаций: литературные обзоры, метаанализы, рандомизированные исследования. Поисковые слова: репродуктивная система у мужчин, коронавирусная инфекция, вакцинации, SARS-CoV-2, COVID-19, reproductive system in male, reproductive system in male with COVID-19. Глубина поиска – с 2015 по 2023 гг. Обзор литературы включает анализ 60 источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Репродуктивная система мужчин является одной из основных физиологических систем организма, которая играет важную роль в формировании адаптивных реакций. На репродуктивную способность оказывает воздействие статус общего здоровья человека. Более того, на продуктивный потенциал, помимо объективных, могут влиять такие факторы, как ожирение, возраст, наличие воспалительных процессов репродуктивных органов, инфекций, передающихся половым путем, уменьшающие репродуктивные возможности [31–35].

Ученые изучают патогенетическое воздействие коронавирусной инфекции на функциональное состояние репродуктивного здоровья человека, чтобы знать о последствиях заблаговременно и заранее начинать терапию [36–38].

М. Yang с соавт. определили патологические изменения в семенниках умерших пациентов с COVID-19. Патологоанатомическое исследование тестикул выявило апоптоз клеток Лейдига и Сертоли у пациентов с летальным исходом от COVID-19. Микроскопическое исследование показало, при коронавирусной инфекции отмечаются серьезные изменения в клетках Сертоли в виде набухания, вакуолизации, деструктивные процессы базальных мембран канальцев, разрежения цитоплазмы, расслоения внутриканальцевой массы. При этом у двух заболевших зарегистрировано легкое повреждение клеток Сертоли, у пяти – среднее, у четырех – тяжелое. В интерстиции семенников выявлены воспалительные инфильтраты из гистиоцитов и Т-лимфоцитов. Вирус SARS-CoV-2 был диагностирован при помощи ПЦР в реальном времени только в одном случае. Таким образом, пациенты, зараженные COVID-19, имели существенное снижение числа

сперматозоидов с наличием лимфоцитарной инфильтрации [39].

A.R. Bourgonje с соавт. исследовали взаимосвязь ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) с воздействием SARS-CoV-2. Выявлено, что АПФ распространен в различных тканях человека, на уровень его экспрессии могут оказывать влияние такие факторы, как возраст, пол, этническая принадлежность, прием лекарств и ряд сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром). АПФ-2 расположен в семенниках, при коронавирусной инфекции может контактировать с вирусом и участвовать в проникновении последнего в клетку и активации воспалительных процессов, репликации, что ведет к повреждению тканей. Это подтверждает наличие вируса SARS-CoV-2 в образцах тканей больных с COVID-19 [40].

Метод одноклеточного РНК-секвенирования (*англ.* Single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) яичек человека с COVID-19 показал, что соматические клетки извитых канальцев яичек, имеющие рецепторы к АПФ-2, подвергаются влиянию SARS-CoV-2. У бесплодных мужчин с коронавирусной инфекцией наблюдали увлечение содержания АПФ-2 в семенниках. Это подтверждает факт, что SARS-CoV-2 способен оказывать негативное воздействие на активность репродуктивной системы через АПФ-2. Более того, в этом исследовании уровень продукции АПФ-2 был ассоциирован с возрастом: у пациентов среднего возраста (45–59 лет) степень поражения была выше, чем у молодых мужчин. Таким образом, у мужчин старшего возраста инфицирование COVID-19 может оказывать более выраженное по сравнению с молодыми мужчинами негативное влияние на репродуктивную функцию [41].

X. Liu с соавт. смогли определить воздействие SARS-CoV-2 на репродуктивную систему у мужчин от эмбриональной стадии до зрелого возраста при помощи одноклеточного анализа scRNA-seq на 853 первичных половых клетках мужского эмбриона (*англ.* Primordial Germ Cells, PGCs) и 2 854 нормальных клетках яичек. Показано, что клетки, секретирующие ангиотензинпревращающий фермент 2, обладают повышенной экспрессией стрессовых генов иммунной системы. В семенниках содержится большое количество АПФ-2-клеток. В данном исследовании экспрессия клеток, образующих АПФ-2, снижалась с возрастом [42].

У мужчин зарегистрировано большое количество клеток Лейдига и Сертоли, которые могут играть существенную роль в прогрессировании репродуктивных расстройств при COVID-19. Показано, что развитие системного воспаления в раннем сроке патологии вызывает изменение гипогаламо-гипофизарно-гонадной системы, приводя к утяжелению заболевания. Возбудитель коронавирусной инфекции может влиять на функцию репродуктивной системы с помощью различных механизмов: SARS-CoV-2 способен активировать воспалитель-

ные процессы и окислительные реакции, которые обладают общим патологическим влиянием на физиологические функции разных систем, особенно репродуктивной. У пациентов с коронавирусной инфекцией отмечено увеличение содержания активных форм кислорода, что может активировать ядерные факторы (NF-κB и др.), стимулировать секрецию цитокинов, что, в свою очередь, ведет к усилению воспалительных процессов в клетках сперматогенеза с риском их повреждения и гибели, и формированию репродуктивной депрессии [43].

Так, в работе G. Erbay с соавт. показано, что у мужчин ($n = 69$, возраст 20–45 лет), перенесших COVID-19 как в легкой, так и в тяжелой форме, выявлены существенные изменения в спермограмме во время заболевания и после излечения [44].

M. Gacci с соавт. продемонстрировали, что при коронавирусной инфекции отмечены развитие системного воспалительного процесса и секреция провоспалительных цитокинов, приводящие к разрушению органов и систем организма. Выявлено, что у 25,5 % пациентов обнаружена азооспермия, у 7,0 % – олигоспермия, у 76,7 % – патологическое содержание интерлейкина-8 (ИЛ-8) в семенной жидкости. Известно, что ИЛ-8 считается мощным активатором нейтрофилов, вызывающих олигокриптозоосперию путем повреждения тестикул [45].

Российские и зарубежные эпидемиологические данные свидетельствуют о повышенном риске заболеваемости и смертности у мужчин, связанными с COVID-19. Из-за высокой экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*, ACE2) в сперматогониях, клетках Лейдига и Сертоли яичко, как орган, продуцирующий мужские половые клетки, является потенциальной мишенью для вируса COVID-19. Известно несколько механизмов влияния вируса SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему. При заражении вирус оказывает прямое повреждающее действие на само яичко, провоцируя орхит. Высокая температура тела во время воспаления способствует повышению температуры яичек, что может привести к ухудшению качества спермы. Кроме того, выраженная воспалительная реакция способствует циркуляции большого количества цитокинов и повреждению гемато-тестикулярного барьера. Также повышенная активность иммунцитов приводит к дисбалансу антиоксидантной системы мужчин, повышению уровня активных форм кислорода и формированию окислительного стресса. Таким образом, дистрофия клеток Лейдига провоцирует развитие вторичного гипогонадизма [46].

Д.Л. Луцкий с соавт. изучили влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на показатели мужской спермы. В исследование вошли 397 пациентов, всем пациентам было проведено исследование спермограммы согласно стандартным критериям ВОЗ с определением содержания фруктозы, лимонной кислоты, цинка, фрагментации ДНК сперматозоидов, интенсификации акрозина и

глюкозидазы. Проведен анализ НБА (*англ. Sperm-Hyaluronan Binding Assay*), – связи сперматозоидов с гиалуроновой кислотой, был исследован уровень антител (IgM и IgG) против SARS-CoV-2 в плазме. Исследование проводили дважды с интервалом в 3–5 месяцев. Результаты: при первом обследовании нормозооспермия была выявлена у 33,5 % пациентов, патоспермия – у 66,5 %. У всех пациентов не было антител против SARS-CoV-2 (COVID-19). При повторном анализе антитела (IgG) против SARS-CoV-2 были обнаружены у 144 пациентов: у 14,6 % коронавирусная инфекция протекала в легкой форме, а у 85,4 % она протекала бессимптомно. Выявлено, что существенная изменчивость фрагментации ДНК сперматозоидов, изменения концентрации фруктозы, цинка, лимонной кислоты и активности нейтральной глюкозидазы и акрозина не были достоверными. Результаты теста НВ показали статистически достоверное ухудшение взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой, как в легкой форме патологии, так и в бессимптомной форме. У пациентов без коронавирусной инфекции не было статистически значимых изменений в параметрах спермы (в том числе по результатам теста на НБА). Не получено статистически значимых данных о влиянии легких и бессимптомных форм течения новой коронавирусной инфекции на параметры стандартной спермограммы, на степень фрагментации ДНК сперматозоидов и ферментативную активность акрозина. Легкие и бессимптомные формы течения новой коронавирусной инфекции могут негативно повлиять на взаимодействие сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (тест НБА), что указывает на нарушение связывания сперматозоидов с прозрачной оболочкой [47].

Следует отметить, что имеющиеся данные по воздействию SARS-CoV-2 на женскую и мужскую репродуктивную систему также немногочисленны и противоречивы, что требует дальнейшего изучения проблемы [48].

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента появления инфекции COVID-19 медицинское сообщество пытается собрать как можно больше информации с целью ее ранней диагностики и оптимизации методов лечения и профилактики [49–52].

Анализ исследований показал, что SARS-CoV-2 способен к распространению в тканях и жидкостях организма пациентов, продукции входных рецепторов на клеточной поверхности, его адсорбированию на клетках организма, активации системного ответа иммунной системы, поэтому эта инфекция может затрагивать множество систем и органов, в том числе репродуктивную систему. Точные механизмы патогенеза COVID-19 еще не вполне объяснены [53–56].

SARS-CoV-2 обладает широким органотропизмом. Вирусные компоненты (РНК, белки) выявлены во многих органах: в иммунных клетках, легких, сердце, трахее, кишечнике, почках, глотке, мужских репродуктивных органах [57–59]. Также отмечено,

что вирусные компоненты присутствуют в разных жидкостях организма: слюне, слизи, спинномозговой жидкости, моче, грудном молоке, сперме [60].

ACE2 является главным рецептором входа SARS-CoV-2, который экспрессируется во многих тканях на разных уровнях. Однако уровень его продукции не всегда соответствует обнаружению микроорганизма, что свидетельствует о сложном взаимодействии между человеком и SARS-CoV-2.

Выявлена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее ингибиторов в контексте коронавирусной инфекции. Показано, что АПФ располагается в семенниках и обладает повышенной экспрессией стрессовых генов иммунной системы, может не только контактировать с SARS-CoV-2, но и приводить к активации воспалительных процессов, повреждению местной ткани и ухудшению качества спермы.

COVID-19 имеет полисимптоматическое проявление, но в то же время оказывает многофакторное влияние на репродуктивную функцию мужчины. Факторы воздействия вируса SARS-CoV-2 на яичко необходимо учитывать при лечении и реабилитации пациента. Следует иметь в виду, что ухудшение качества спермы наблюдается как в острый период коронавирусной инфекции, так и в период выздоровления. Поэтому лабораторная оценка эякулята

в динамике и его коррекция необходима мужчинам, особенно тем, кто планирует реализовать свой репродуктивный потенциал в дальнейшем. Итак, COVID-19, как правило, оказывает негативное влияние на сперматогенез и мужскую фертильность.

Выявлен интересный факт: многие обзорные исследования направлены на изучение одного фактора или процесса патогенеза, или методов диагностики и лечения. Данные исследования показали ряд патогенетических факторов, способствующих заражению коронавирусной инфекции в ткани репродуктивной системы у мужчин. Но они не изучали методы ранней диагностики, лечения и профилактики COVID-19 с риском поражения репродуктивной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция воздействует на организм, как минимум, двумя путями: первый – системное воспаление в результате активации иммунной системы, развития эндогенной интоксикации, окислительного стресса, второй – локальное повреждение клеток Сертоли и Лейдига, деструктивные процессы базальных мембран канальцев, разрежения цитоплазмы, расслоения внутриканальцевой массы. Эти нарушения непосредственно вызывают полиорганную дисфункцию, в том числе и репродуктивную депрессию у мужчин.

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

- Goldfarb S, Mulhall J, Nelson C et al. Sexual and reproductive health in cancer survivors. *Semin Oncol*. 2013;40(6):726–744. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.09.002>.
- Токаева Н.Г., Боландина Е.С. Изучение влияния воздействия экологических факторов техносферы на здоровье человека. *Символ науки: международный научный журнал*. 2017;3(3):194–196. Tokareva NG, Bolandina ES. Studying the impact of environmental factors of the technosphere on human health. *Symbol of Science : International Scientific Journal*. 2017;3(3):194–196. (In Russ.).
- Зименкова Е.Н. Влияние экологических изменений на формирование экономической безопасности. *Региональные проблемы преобразования экономики*. 2017;7(81):53–63. Zimenkova EN. The impact of environmental changes on the formation of economic security. *Regional Problems of Economic Transformation*. 2017;7(81):53–63. (In Russ.).
- Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev–670. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>.
- Ничипорук И.А., Чистоходова С.А. Влияние длительных космических полетов на репродуктивную систему мужчин и ее взаимосвязи с составом тела. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;1(127). Nichiporuk IA, Chistokhodova SA. The influence of long-term space flights on the male reproductive system and its relationship with body composition. *International Scientific Research Journal*. 2023;1(127).
- Li C, He Q, Qian H, Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(3):1011. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10444>.
- Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril*. 2018;110(5):810–814. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015>.

8. Hedger MP. Chapter 19 – The immunophysiology of male reproduction. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 2015. pp. 805–892. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397175-3.00019-3>.
9. Lee D. The impact of COVID-19 on human reproduction and directions for fertility treatment during the pandemic. *Clin Exp Reprod Med*. 2021;48(4):273–282. <https://doi.org/10.5653/cerm.2021.04504>.
10. Оскон уулу А., Садырбеков Н.Ж., Маматбеков Р.А. с соавт. Влияние продуктов перекисного окисления липидов на репродуктивную систему мужчин после дистанционной ударно-волновой литотрипсии, пути их профилактики и лечения. *Медицина Кыргызстана*. 2018;4:64–67.
Oskon uulu A, Sadyrbekov NZh, Mamatbekov RA et al. The effect of lipid peroxidation products on the reproductive system of men after remote shock wave lithotripsy, ways of their prevention and treatment. *Medicine of Kyrgyzstan*. 2018;4:64–67. (In Russ.).
11. Григорьев Ю.А. Репродуктивная система мужчин как мишень для воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. *Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение*. 2018;21:183–188.
Grigoriev YuA. Male reproductive system as a target for exposure to adverse environmental factors. *Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences. West Siberian Branch*. 2018;21:183–188. (In Russ.).
12. Shen Q, Xiao X, Aierken A et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(16):9472–9477. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>.
13. Воронцова Л.Л., Журавлева М.Е., Михеев А.А., Коваленко В.А. Особенности клеточного звена иммунной системы у мужчин с нарушением репродуктивной функции в зависимости от типа употребляемых алкогольных напитков. *Запорожский медицинский журнал*. 2018;6(111):782–787.
Vorontsova LL, Zhuravleva ME, Mikheev AA, Kovalenko VA. Features of the cellular link of the immune system in men with impaired reproductive function depending on the type of alcoholic beverages consumed. *Zaporizhia Medical Journal*. 2018;6(111):782–787. (In Russ.).
14. Чуваков Г.И. Адаптивные гормональные механизмы репродуктивной системы мужчин, перенесших крипторхизм. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2018;5(111):62–63.
Chuvakov GI. Adaptive hormonal mechanisms of the reproductive system of men who have undergone cryptorchidism. *Bulletin of the Novgorod State University*. 2018;5(111):62–63. (In Russ.).
15. Baroudi M, Stoor JP, Blåhed H et al. Men and sexual and reproductive healthcare in the Nordic countries: a scoping review. *BMJ Open*. 2021;11(9):e052600. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052600>.
16. Zirkin BR, Papadopoulos V. Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biol Reprod*. 2018;99(1):101–111. <https://doi.org/10.1093/biolre/i0y059>.
17. Carvalho RK, Andersen ML, Mazaro-Costa R. The effects of cannabidiol on male reproductive system: A literature review. *J Appl Toxicol*. 2020;40(1):132–150. <https://doi.org/10.1002/jat.3831>.
18. Bendayan M, Boitrelle F. COVID-19: semen impairment may not be related to the virus. *Hum Reprod*. 2021;36(7):2063–2064. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab082>.
19. Ajdary M, Keyhanfar F, Moosavi MA et al. Potential toxicity of nanoparticles on the reproductive system animal models: A review. *J Reprod Immunol*. 2021;148:103384. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103384>.
20. Lifshits M, Neklyudova NP. COVID-19 mortality rate in Russian regions: forecasts and reality. *R-economy*. 2020;6(3):171–182. <https://doi.org/10.15826/recon.2020.6.3.015>.
21. Андреева М.В., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Состояние репродуктивной системы и фертильность мужчин с синдромом Дауна. *Урология*. 2022;3:143–149.
Andreeva MV, Kurilo LF, Chernykh VB. The state of the reproductive system and fertility of men with down syndrome. *Urology*. 2022;3:143–149. (In Russ.).
22. Ryskulbekov NR, Abaraliev AK, Suranov DA et al. The state of fertility of men who underwent surgical treatment of organs of the reproductive system. *Healthcare of Kyrgyzstan*. 2022;3:72–76. (In Kyrgyz).
23. Шадрина Н.И., Ахмадшина Д.З. Влияние препарата кагоцел на репродуктивную систему мужчин при лечении орви и гриппа. *Студенческий вестник*. 2021;18–4(163):70–72.
Shadrina NI, Akhmadshina Z. The effect of the drug Kagocel on the male reproductive system in the treatment of acute respiratory viral infections and influenza. *Student Bulletin*. 2021;18–4(163):70–72.
24. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Показатели системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» как важные метаболические маркеры репродуктивного потенциала мужчин. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;171:6:664–670.
Kurashova NA, Dashiev BG, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Indicators of the system “lipid peroxidation-antioxidant protection” as important metabolic markers of male reproductive potential. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171:6:664–670.
25. Балабанова Л.А., Имамов А.А., Радченко О.Р. с соавт. Употребление алкоголя как дополнительный фактор риска заболеваний репродуктивной системы у мужчин. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5–2):9–10.
Balabanova LA, Imamov AA, Radchenko OR, Berheeva ZM, Kamaev SK. Alcohol consumption as an additional risk factor for diseases of the reproductive system in men. *Preventive Medicine*. 2020;23(5–2):9–10. (In Russ.).

26. Czarnywojtek A, Jaz K, Ochmańska A et al. The effect of endocrine disruptors on the reproductive system – current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(15):4930–4940. https://doi.org/10.26355/eurrev_202108_26450.
27. Christou MA, Christou PA, Markozannes G et al. Effects of anabolic androgenic steroids on the reproductive system of athletes and recreational users: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2017;47(9):1869–1883. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0709-z>.
28. Репина С.А., Красовский С.А., Шмарина Г.В. с соавт. Состояние репродуктивной системы и алгоритм решения вопроса деторождения у мужчин с муковисцидозом. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(1):26–37. Repina SA, Krasovsky SA, Shmarina GV et al. The state of the reproductive system and the algorithm for solving the issue of childbearing in men with cystic fibrosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):26–37. (In Russ.).
29. Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Бутов А.О. с соавт. Влияние варикоцеле на гормональный фон и репродуктивную систему мужчины. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;1:102–107. Efremov EA, Shekhovtsov SYu, Butov AO et al. Influence of varicocele on hormonal background and male reproductive system. *Experimental and Clinical Urology*. 2019;1:102–107. (In Russ.).
30. Gunes S, Hekim GN, Arslan MA, Asci R. Effects of aging on the male reproductive system. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(4):441–454. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0663-y>.
31. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl*. 2016;18(3):435–440. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.173932>.
32. Kaufman JM, Lapauw B, Mahmoud A et al. Aging and the male reproductive system. *Endocr Rev*. 2019;40(4):906–972. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00178>.
33. Mesquita I, Lorigo M, Cairrao E. Update about the disrupting-effects of phthalates on the human reproductive system. *Mol Reprod Dev*. 2021;88(10):650–672. <https://doi.org/10.1002/mrd.23541>.
34. Huang HH, Wang PH, Yang YP et al. A review of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the reproductive system. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(10):895–897. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000388>.
35. Bianchi VE, Bresciani E, Meanti R et al. The role of androgens in women's health and wellbeing. *Pharmacol Res*. 2021;171:105758. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105758>.
36. Лихоносов Н.П., Бабенко А.Ю. Распространенность использования андрогенных анаболических стероидов, их влияние на систему гипофиз-гонады у мужчин и возможности репродуктивной реабилитации. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(2):124–133. Likhonosov NP, Babenko AYU. The prevalence of the use of androgenic anabolic steroids, their effect on the pituitary-gonad system in men and the possibilities of reproductive rehabilitation. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):124–133. (In Russ.).
37. Boroujeni SN, Malamiri FA, Bossaghzadeh F et al. The most important medicinal plants affecting sperm and testosterone production: a systematic review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):522–530. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210108>.
38. Santos HO, Howell S, Teixeira FJ. Beyond tribulus (*Tribulus terrestris* L.): The effects of phytotherapies on testosterone, sperm and prostate parameters. *J Ethnopharmacol*. 2019;235:392–405. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.02.033>.
39. Yang M, Chen S, Huang B et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>.
40. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228–248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>.
41. Shen Q, Xiao X, Aierken A et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(16):9472–9477. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>.
42. Liu X, Chen Y, Tang W et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci*. 2020;63(7):1006–1015. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1705-0>.
43. Dutta S, Sengupta P. SARS-CoV-2 and male infertility: possible multifaceted pathology. *Reprod Sci*. 2020;28(1):23–26. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00261-z>.
44. Erbay G, Sanli A, Turel H et al. Short-term effects of COVID-19 on semen parameters: A multicenter study of 69 cases. *Andrology*. 2021;9(4):1060–1065. <https://doi.org/10.1111/andr.13019>.
45. Gacci M, Coppi M, Baldi E et al. Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1520–1529. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab026>.
46. Кульченко Н.Г., Дружинина Н.К., Мяндина Г.И. Мужское бесплодие в эпоху коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(4):123–244. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12>. Kulchenko NG, Druzhinina NK, Myandina GI. Male infertility along with the era of coronavirus infection SARS-CoV-2. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(4):123–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12>.
47. Луцкий Д.Л., Махмудов Р.М., Луцкая А.М. с соавт. Влияние бессимптомного и легкого течения COVID-19 на характеристики спермы. *Клиническая практика*. 2022;13(3):17–24. <https://doi.org/10.17816/clinpract109001>.

- Lutsky DL, Makhmudov RM, Lutskaya AM et al. The impact of asymptomatic and mild COVID-19 on sperm characteristics. *Journal of Clinical practice*. 2022;13(3):17–24. <https://doi.org/10.17816/clinpract109001>.
48. Еркенова С.Е., Локшин В.Н., Садуакасова Ш.М. с соавт. Влияние инфекции SARS-COV-2 на репродуктивную систему(обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2022;1:28–36. <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2022.57.99.004>.
Erkenova SE, Lokshin VN, Saduakasova ShM et al. Impact of SARS-COV-2 infection on the reproductive system (literature review). *Bulletin of KazNMU*. 2022;1:28–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.53065/kaznmu.2022.57.99.004>
49. Летяева О.И., Прокопьев Д.С., Зиганшин О.Р., Абрамовских О.С. Вирус-вирусные поражения репродуктивной системы мужчин. *Проблемы медицинской микологии*. 2017;19(2):97.
Letyaeva OI, Prokopyev DS, Ziganshin OR, Abramovskikh OS. Virus-viral lesions of the male reproductive system. *Problems of Medical Mycology*. 2017;19(2):97.
50. Андреева М.В., Хаят С.Ш., Сорокина Т.М. с соавт. Формы патозооспермии у мужчин с бесплодием в браке и/или с нарушениями репродуктивной системы. *Андрология и генитальная хирургия*. 2017;18(2):33–38.
Andreeva MV, Khayat SSH, Sorokina TM et al. Forms of pathozoospermia in men with infertility in marriage and/or with disorders of the reproductive system. *Andrology and Genital Surgery*. 2017;18(2):33–38. (In Russ.).
51. Древал А.В. Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом (лекция). *РМЖ*. 2017;25(22):1661–1664.
Dreval AV. Age changes in the functioning of the reproductive system of men (lecture). *RMZH*. 2017;25(22):1661–1664.
52. Якобадзе Б.В. Терапевтическое влияние стимуляторов коры надпочечников в комбинации с ахтальской электрогрязью на репродуктивную систему у мужчин. *Медицинские новости*. 2015;4:75–76.
Yakobadze BV. Therapeutic effect of adrenal cortex stimulators in combination with Akhtala electrograss on the reproductive system in men. *Medical News*. 2015;4:75–76.
53. Якобадзе Б.В., Шавдия Н.Р., Якобадзе Т.Б. Действие протеолитического фермента на репродуктивную систему у мужчин при негонорейных уретропростатитах. *Медицинские новости*. 2015;5:53–54.
Yakobadze BV, Shavdia NR, Yakobadze TB. The effect of a proteolytic enzyme on the reproductive system in men with non-gonorrheal urethrostatis. *Medical News*. 2015;5:53–54.
54. Hviid TV. Human leukocyte antigen-g within the male reproductive system: implications for reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2015;868:171–190. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18881-2_8.
55. Cripps SM, Mattiske DM, Pask AJ. Erectile dysfunction in men on the rise: is there a link with endocrine disrupting chemicals? *Sex Dev*. 2021;15(1–3):187–212. <https://doi.org/10.1159/000516600>.
56. Huang AW, Muneyirci-Delale O. Reproductive endocrine issues in men with sickle cell anemia. *Andrology*. 2017;5(4):679–690. <https://doi.org/10.1111/andr.12370>.
57. Santos HO, Howell S, Nichols K, Teixeira FJ. Reviewing the evidence on vitamin d supplementation in the management of testosterone status and its effects on male reproductive system (testis and prostate): mechanistically dazzling but clinically disappointing. *Clin Ther*. 2020;42(6):e101–e114. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.016>.
58. Mishra B, Luderer U. Reproductive hazards of space travel in women and men. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(12):713–730. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0267-6>.
59. Stassen L, Armitage CW, van der Heide DJ et al. Zika Virus in the male reproductive tract. *Viruses*. 2018;10(4):198. <https://doi.org/10.3390/v10040198>.
60. Frungieri MB, Calandra RS, Bartke A, Matzkin ME. Ageing and inflammation in the male reproductive tract. *Andrologia*. 2018;50(11):e13034. <https://doi.org/10.1111/and.13034>.

Сведения об авторах

Х. Т. Дж. Матар

аспирант,
Dr.urologist.hasan@mail.ru;
<https://orcid.org/0009-0004-8176-8384>

Г. М. В. Эштевеш

аспирант,
garciaesteves1989@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-0830-6405>

Information about the authors

Kh. T. Dzh. Matar

Postgraduate Student,
Dr.urologist.hasan@mail.ru;
<https://orcid.org/0009-0004-8176-8384>

G. M. V. Esteves

Postgraduate Student,
garciaesteves1989@gmail.com;
<https://orcid.org/0000-0002-0830-6405>

Статья поступила в редакцию 10.04.2023;
одобрена после рецензирования 26.06.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

The article was submitted 10.04.2023;
approved after reviewing 26.06.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):131–39.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):131–139.

Обзор литературы
УДК [616.008:612.662.9]-08
<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-131-139>

Новые перспективы применения мелатонина при менопаузальном метаболическом синдроме

Марина Валерьевна Данилова^{1✉}, Елена Николаевна Усольцева²

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия
✉ danilova-mv@bk.ru

Аннотация

Введение. Метаболический синдром представляет собой комплекс нарушений, включающих абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и артериальную гипертензию. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства гормона эпифиза мелатонина имеют большое значение для сохранения гомеостаза организма. Потенциально мелатонин может быть безопасным и эффективным средством в комплексном лечении женщин с менопаузальным метаболическим синдромом. **Цель работы** – определить перспективы применения гормона эпифиза мелатонина в комплексном лечении менопаузального метаболического синдрома на основании анализа научных публикаций. **Материал и методы.** В обзор включены данные исследований о влиянии мелатонина (МТ) на компоненты метаболического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе. Поиск источников проведен за период 2016–2023 гг. в международных базах данных Medline, Scopus, Web of Science и российской научной электронной библиотеке eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: melatonin, menopause, perimenopause, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, arterial hypertension, мелатонин, менопауза, перименопауза, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия. **Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ литературных данных показал ряд преимуществ влияния препаратов экзогенного МТ на отдельные компоненты метаболического синдрома, но некоторые результаты были противоречивыми. Обнаружены научные доказательства влияния МТ на антропометрические показатели, маркеры гомеостаза глюкозы, гемодинамические показатели и признаки воспалительного ответа организма, а также разнонаправленного влияния на липидный профиль. **Заключение.** Учитывая многофункциональность и безопасность препаратов экзогенного МТ, следует рассмотреть возможность его применения в комплексной терапии менопаузального метаболического синдрома. **Ключевые слова:** мелатонин, метаболический менопаузальный синдром, женщины, менопаузальный переход, менопауза, перименопауза, ожирение, инсулинорезистентность

Для цитирования: Данилова М.В., Усольцева Е.Н. Новые перспективы применения мелатонина при менопаузальном метаболическом синдроме. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):131–139. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-131-139>

© Данилова М. В., Усольцева Е. Н., 2023
© Danilova M. V., Usoltseva E. N., 2023

New perspectives on the use of melatonin in menopausal metabolic syndrome

Marina V. Danilova^{1✉}, Elena N. Usoltseva²

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ danilova-mv@bk.ru

Abstract

Introduction Metabolic syndrome is a complex of disorders including abdominal obesity, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and arterial hypertension. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the pineal hormone melatonin are of great importance for preserving body homeostasis, and potentially melatonin can be a safe and effective agent in the complex treatment of menopausal women with metabolic syndrome. **The aim of the study** is to determine the prospects of using the epiphysis hormone melatonin in the complex treatment of menopausal metabolic syndrome based on the analysis of scientific publications. **Material and methods** The review includes data from studies on the effect of melatonin (MT) on the components of metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women. Sources were searched for the period 2016–2023 in the international databases Medline, Scopus, Web of Science and the Russian scientific electronic library eLibrary by search words and phrases: melatonin, menopause, perimenopause, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, arterial hypertension. **Results and Discussion** The analysis of the literature data showed a number of advantages of the effect of exogenous MT preparations on individual components of metabolic syndrome, but some results were contradictory. Scientific evidence of MT influence on anthropometric indices, markers of glucose homeostasis, hemodynamic parameters and signs of body's inflammatory response, as well as multidirectional effects on lipid profile was found. **Conclusion** Given the multifunctionality and safety of exogenous MT preparations, its use in the complex therapy of menopausal metabolic syndrome should be considered.

Keywords: melatonin, metabolic syndrome, women, menopausal transition, menopause, perimenopause, obesity, insulin resistance

For citation:

Danilova MV, Usoltseva EN. New perspectives on the use of melatonin in menopausal metabolic syndrome. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):131–139. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-131-139>

ВВЕДЕНИЕ

Хронологическое старение у женщин связано с угасанием репродуктивной функции. Гормональные изменения, которые начинаются при менопаузальном переходе и постепенном прекращении выработки гормонов, затрагивают многие биологические системы. Появляются изменения обмена веществ, сердечно-сосудистой, центральной нервной и мочеполовой систем, возникают сексуальная дисфункция, кожная атрофия, потеря костной массы [1–4]. Во время постменопаузы гормональный дефицит влияет на контроль аппетита, веса и пищеварения [5].

Старение также связано со снижением секреции гормона эпифиза мелатонина (MT). Было установлено, что женщины в постменопаузе имеют более низкие концентрации MT в сыворотке крови, чем женщины в перименопаузе [6, 7]. В настоящее время предложено новое донозологическое состояние – синдром перименопаузального дефицита мелатонина, который является симптомокомплексом, обусловленным снижением уровня секреции MT и клинически характеризующимся доминированием жалоб на нарушение сна, болевыми ощущениями в теле, наличием де-

прессии, тревоги (страхов) и соматических симптомов [8, 9].

Гормон эпифиза MT осуществляет смену физиологических процессов в организме и инициирует восстановительные процессы в органах и тканях человека, обладая выраженным антиоксидантным эффектом [10–12]. Ограниченное воздействие света в дневное время, повышенная освещенность ночью, работа в ночное время могут приводить к нарушению циркадных ритмов, снижению выработки MT и неблагоприятным последствиям для здоровья [13–15].

Исследования показали, что назначение MT у женщин в возрасте от 40 до 60 лет улучшает качество сна и купирует нейро-вегетативные расстройства [16–18].

Возможные связи между дефицитом MT и метаболическим синдромом (МС) были выявлены в последние десятилетия. Исследования на животных моделях показали многообещающие результаты в отношении потенциальной роли MT в профилактике и лечении ожирения [14]. Однако результаты клинических исследований в отношении эффективности применения MT при ожирении и МС носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения.

Менопаузальный переход представляет собой период повышенного риска формирования МС, объединяющего абдоминальное ожирение, гипергликемию, дислипидемию и повышенное артериальное давление (АД), которые связаны с резистентностью к инсулину [19, 20]. По данным систематического обзора, проведенного в 2018 г., совокупная распространенность МС среди женщин в постменопаузе составила 37,2 % и варьировала от 13,6 % до 46,0 % в зависимости от используемых диагностических критериев. При этом общая вероятность диагноза МС в 3,5 раза выше у женщин в постменопаузе, по сравнению с женщинами в менопаузальном переходе [21]. Результаты метаанализа показали, что хирургическая менопауза повышает риск МС в 1,5 раза по сравнению с женщинами с естественной менопаузой [22].

Учитывая определенные преимущества и хороший профиль безопасности, возникает вопрос о возможности применения гормона эпифиза МТ в качестве лекарственного средства в комплексном лечении женщин с менопаузальным МС.

Цель исследования – определить перспективы применения гормона эпифиза мелатонина в комплексном лечении менопаузального метаболического синдрома на основании анализа научных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обзор включены данные исследований о влиянии мелатонина (МТ) на компоненты метаболического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе. Поиск источников проведен за период 2016–2023 гг. в международных базах данных Medline, Scopus, Web of Science и российской научной электронной библиотеке eLibrary по поисковым словам и словосочетаниям: melatonin, menopause, perimenopause, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, arterial hypertension, мелатонин, менопауза, перименопауза, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия. Всего было проанализировано 78 источников. В обзор включены 27 исследований, в которых единственным вмешательством было пероральное введение экзогенного МТ или комбинация МТ с другими препаратами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние МТ на ожирение

Иммуно-метаболические изменения, происходящие в период менопаузального перехода, приводят к перераспределению жировой ткани и абдоминальному ожирению, главному компоненту МС [23–26]. Метаанализ, проведенный в 2015 г., не обнаружил доказательств влияния МТ на массу тела [27]. Однако в более поздних исследованиях были получены новые данные. Результаты двойного слепого плацебо контролируемого исследования, проведенного в Дании среди женщин в постменопаузе с остеопенией, пока-

зали, что один год лечения МТ снижал жировую массу, увеличивал мышечную массу (по данным рентгеновской абсорбциометрии) и приводил к увеличению адипонектина [28]. В другом исследовании с использованием 3 мг МТ утром и 5 мг МТ перед сном в течение года значения индекса массы тела (ИМТ) в группе МТ были ниже по сравнению с группой женщин, получавших плацебо [17]. Еще одно плацебо-контролируемое исследование изучало влияние МТ на компоненты МС. Прием 6 мг МТ перед сном в течение 12 недель приводил к улучшению большинства метаболических показателей, в том числе снижению окружности талии, систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), концентрации лептина и повышению уровня ЛПВП, но изменений ИМТ не наблюдалось [29].

Установлено, что циркадные ритмы и обмен веществ тесно связаны, и что время приема пищи играет роль в синхронизации периферических циркадных ритмов у человека [30]. Известно, что люди, работающие в ночные смены, испытывают хроническое нарушение циркадных ритмов, которое может проявляться снижением выработки МТ, нарушением обмена веществ [31, 32]. Исследование, проведенное среди работающих в ночную смену женщин с избыточным весом, показало уменьшение смещения циркадных ритмов приблизительно на 20 % после введения экзогенного МТ. Прием МТ участниками исследования со значительным нарушением циркадных ритмов в ранних хронотипах уменьшал массу тела, ИМТ, окружность талии и бедер без каких-либо изменений в потреблении калорий или уровне физической активности [33].

Ожирение при МС ассоциировано с вялотекущим воспалением в белой жировой ткани, что в последствие может привести к инсулинорезистентности, нарушению толерантности к глюкозе и сахарному диабету [34]. Адипонектин является полипептидом, который модулирует ряд метаболических процессов, в том числе регуляцию уровня глюкозы и окисление жирных кислот в жировой ткани. Уменьшение его синтеза приводит к повышению уровня TNF- α и IL-6, снижению уровня противовоспалительных цитокинов, IL-10 и антагониста рецептора IL-1, что вызывает резистентность к инсулину [35]. Реализуется порочный круг, который в значительной степени приводит к дополнительному увеличению веса. Повышение уровня циркулирующего С-реактивного белка (СРБ) и других воспалительных биомаркеров также поддерживает возникновение воспаления при ожирении [34]. Метаанализ, включающий шесть рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), показал эффективность введения МТ для снижения СРБ и уровня IL-6 у пациентов с МС и связанными с ним расстройствами [36].

Влияние МТ на углеводный обмен

Опубликовано три мета-анализа, в которых изучалось влияние ежедневного приема МТ на показатели углеводного обмена. Систематический обзор и мета-анализ 11 рандомизированных плацебо контролируемых исследований показал, что лечение МТ не оказывало существенного влияния на уровень глюкозы в плазме натощак, но чувствительность к инсулину и ИМТ имели тенденцию к улучшению [37]. В другом обзоре, включавшем восемь РКИ, установлено, что введение МТ значительно снижало уровни инсулина и индекс резистентности к инсулину (HOMA-IR) и увеличивало индекс количественной оценки чувствительности к инсулину (QUICKI) [38]. Мета-анализ, изучавший влияние МТ на показатели углеводного обмена при диабете, выявил, что применение МТ снижает уровень глюкозы крови натощак, гликированный гемоглобин и резистентность к инсулину по сравнению с плацебо [39]. В двойном слепом РКИ, опубликованном в 2020 г., было показано, что МТ улучшал действие метформина на несколько компонентов МС, таких как липидный профиль и ИМТ, снижал резистентность к инсулину и гиперинсулинемию по сравнению с применением одного метформина [40]. Таким образом, выявлены доказательства влияния МТ на антропометрические показатели и маркеры гомеостаза глюкозы, но данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Влияние МТ на артериальное давление

Ряд исследований продемонстрировали положительное влияние МТ на антиоксидантную защиту, липидный профиль и снижение артериального давления у пациентов с МС [41–45]. Установлено, что снижение суточной амплитуды МТ и кортизола было связано с метаболическими нарушениями, повышением АД, регуляции концентрации глюкозы и липидов плазмы, грелина (синтезируется в основном эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта) и гормонов, секретируемых адипоцитами, таких как лептин и адипонектин [46]. Экспериментально также установлено противовоспалительное действие МТ, которое связано с ингибированием циклооксигеназы-2, увеличением продукции оксида азота и уменьшением сопротивления артериального кровотока, что защищает эндотелий сосудов от повреждения и вазоконстрикции [47–49].

МТ оказывает выраженное антиоксидантное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях, но данные о его влиянии на АД противоречивы. Два мета-анализа продемонстрировали снижение САД и ДАД у пациентов с метаболическими нарушениями на фоне приема МТ [50, 51]. Другой мета-анализ, включавший семь РКИ, не выявил значительного влияния МТ по сравнению с плацебо на ночное АД. Однако МТ с контролируемым высвобождением значительно снижал ночное артериальное давление, тогда как МТ с

быстрым высвобождением не имел такого эффекта [52]. Результаты еще одного мета-анализа подтвердили общее положительное влияние МТ на регуляцию АД. При этом стратификация исследований, включенных в мета-анализ, по типу пациентов показала, что пациенты с психотическими расстройствами были более подвержены антигипертензивному действию МТ, чем пациенты с метаболическими нарушениями. Известно, что первые обычно принимают нейролептики, которые могут снижать уровень циркулирующего МТ [53].

МТ и липидный профиль

Изменение липидного гомеостаза, образования липидных метаболитов, секреции провоспалительных цитокинов и дисбаланса противовоспалительных и воспалительных факторов являются возможными механизмами, участвующими в возникновении ожирения и связанных с ним метаболических нарушениях [35]. Антиоксидантные вещества вместе с другими вмешательствами, такими как ограничение калорий, модификация образа жизни и медикаментозная терапия, могут быть полезны при лечении ожирения, дислипидемии и связанного с ними воспалительного ответа. В двух мета-анализах изучали влияние экзогенного МТ на липидный профиль. В одном из них выявлена связь между приемом МТ и снижением уровня триглицеридов, уровней общего холестерина, в то время как не было выявлено значительного влияния на *липопротеины низкой плотности* (ЛПНП) и *липопротеины высокой плотности* (ЛПВП). При анализе подгрупп было обнаружено значительное снижение уровня триглицеридов при дозах МТ 8 мг и более и при длительности его приема более 8 недель [54]. Другой мета-анализ показал снижение уровня ЛПНП и триглицеридов и отсутствие существенного влияния МТ на уровень ЛПВП и антропометрические показатели [55].

Таким образом, прием препаратов МТ оказывает значительное влияние на уровни триглицеридов и общего холестерина при более высоких дозах и длительном приеме. В противовес этим данным в РКИ, проведенном в Иране с участием 240 женщин в возрасте 40–60 лет, обнаружено повышение уровня триглицеридов в группе пациентов, получающих 3 мг МТ, и отсутствие существенной разницы в отношении уровня общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП [56].

Следует подчеркнуть, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить влияние МТ на гемодинамические показатели и липидный профиль женщин с менопаузальным МС.

Основные исследования, изучающие влияние экзогенного МТ на компоненты МС, представлены в табл. 1.

Обзор рандомизированных клинических исследований о влиянии экзогенного мелатонина на компоненты метаболического синдрома

Изучаемая популяция	Тип вмешательства	Период вмешательства	Результаты	Страна, год публикации, источник
Пациенты с МС, $n = 70$, ж / м: 24 / 46, средний возраст – $(42,5 \pm 9,8)$ лет в группе МТ и $(42,6 \pm 10,2)$ года в группе плацебо	МТ 6 мг или плацебо	12 недель	Уменьшение ОТ ($p = 0,036$), САД ($p = 0,020$), ДАД ($p = 0,014$). Снижение уровня лептина ($p = 0,041$). Повышение уровня ЛПВП ($p = 0,038$) в группе МТ по сравнению с плацебо. Не наблюдалось изменений ИМТ.	Иран, 2019 [29]
Пациенты с СД 2 типа, $n = 50$, ж / м: 34 / 16, средний возраст – 52 года (30–60)	МТ 3 мг или плацебо ежедневно за 1 час до сна	8 недель	Снижение средних уровней САД, ДАД, массы тела, ИМТ, ОТ ($p < 0,05$)	Иран, 2021 [57]
Пациенты с СД 2 типа, $n = 64$, ж / м: 49 / 15, средний возраст – (52 ± 8) лет (36–59)	МТ 6 мг или плацебо	12 недель	Снижение уровней HbA1c ($P = 0,0001$), глюкозы крови натощак ($p < 0,001$). Повышение уровня ЛПВП ($p < 0,05$). Не наблюдалось изменений уровней ТГ, холестерина и ЛПНП	Иран, 2017 [58]
Пациенты с НАЖБП $n = 45$, ж / м: 14 / 3, средний возраст – $(44,00 \pm 9,62)$ года в группе МТ и $(37,71 \pm 11,31)$ лет в группе плацебо	МТ 6 мг или плацебо ежедневно за 1 час до сна	12 недель	Значительное снижение массы тела ($p = 0,043$), ОТ ($p = 0,027$), САД ($p = 0,039$) и ДАД ($p = 0,015$), уровня лептина в сыворотке крови ($p = 0,032$)	Иран, 2020 [59]
Женщины в постмено-паузе с остеопенией, $n = 81$, возраст – от 56 до 73 лет	МТ 1 или 3 мг на ночь, или плацебо	12 месяцев	Снижение жировой массы на 6,9 % ($p = 0,02$). Увеличение мышечной массы на 5,2 % ($p = 0,08$). Увеличение адипонектина на 21 % ($p = 0,08$). Существенных изменений ИМТ, лептина, инсулина не наблюдалось.	Дания, 2016 [28]
Женщины, $n = 240$, средний возраст – $(53,22 \pm 4,21)$ года (40–60)	МТ 3 мг или плацебо	3 месяца	Не было обнаружено существенной разницы между двумя группами уровней общего холестерина (ДИ = 95 %, $p = 0,097$), ЛПНП (ДИ = 95 %, $p = 0,152$) и ЛПВП (ДИ = 95 %, $p = 0,054$). При приеме МТ обнаружено повышение уровня ТГ (ДИ = 95 %, $p = 0,034$)	Иран, 2018 [56]

Исследуемая популяция	Тип вмешательства	Период вмешательства	Результаты	Страна, год публикации, источник
Женщины в постменопаузе, $n = 60$, возраст – от 51 до 64 лет	МТ 3 мг утром и 5 мг перед сном, или плацебо	12 месяцев	В группе МТ снижение индекса Куппермана с $(29,1 \pm 2,9)$ до $(19,7 \pm 3,1)$ баллов ($p < 0,001$) и ИМТ с $(30,9 \pm 2,9)$ до $(28,1 \pm 2,3)$ кг/м ² ($p < 0,05$)	Польша, 2018 [17]

Примечание: МС – метаболический синдром, МТ – мелатонин, ОТ – окружность талии, ИМТ – индекс массы тела, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, HbA1c – гликированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ публикаций показал ряд преимуществ влияния препаратов экзогенного мелатонина и его дозозависимый эффект на отдельные компоненты метаболического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе. Факторы окружающей среды и явления социального десинхроноза оказывают заметное влияние на углеводный и ли-

пидный метаболизм организма женщины. Сочетание хронобиологического эффекта мелатонина с его цитопротективными свойствами и доказанной безопасностью может стать перспективной стратегией в комплексном лечении менопаузального метаболического синдрома, особенно при сочетании с синдромом перименопаузального дефицита мелатонина.

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

- Monteleone P, Mascagni G, Giannini A et al. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(4):19–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>.
- Юренина С.В., Ермакова Е.И. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *Акушерство и гинекология*. 2018;7:32–38. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.7.32-38>.
Yureneva SV, Ermakova EI. Menopause and menopausal status in a woman. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;7:32–38. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.32-38>.
- Saul SR, Kase N. Aging, the menopausal transition, and hormone replenishment therapy: retrieval of confidence and compliance. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1440(1):5–22. <https://doi.org/10.1111/nyas.13952>.
- Wang Y, Mishra A, Brinton RD. Transitions in metabolic and immune systems from pre-menopause to post-menopause: implications for age-associated neurodegenerative diseases. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-68. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21599.1>.
- Lurati AR. Effects of menopause on appetite and the gastrointestinal system. *Nurs Womens Health*. 2018;22(6):499–505. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2018.09.004>.
- Greendale GA, Witt-Enderby P, Karlamangla AS et al. Melatonin patterns and levels during the human menstrual cycle and after menopause. *J Endocr Soc*. 2020;4(11):bvaa115. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa115>.
- Toffol E, Kalleinen N, Haukka J et al. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause*. 2014;21(5):493–500. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a6c8f3>.
- Usoltseva EN, Soloviev AG, Mamontova AG. Perimenopausal melatonin deficiency syndrome in a system of personalized management for the quality of life of women with climacteric syndrome. *Adv Gerontol*. 2020;10:50–56. <https://doi.org/10.1134/S2079057020010154>.
- Mamontova A, Usoltseva E, Soloviev A. Syndrome of perimenopausal melatonin deficiency is a new marker of women reproductive system aging. *BIO Web Conf*. 2020;22:01021. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202201021>.

10. Kravitz HM, Kazlauskaitė R, Joffe H. Sleep, health, and metabolism in midlife women and menopause: food for thought. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):679–694. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.008>.
11. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory reprogramming in homeostasis and disease. *Biomolecules.* 2020;10(9):1211. <https://doi.org/10.3390/biom10091211>.
12. Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;349(1):13–19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.009>.
13. Potter GD, Skene DJ, Arendt J et al. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37(6):584–608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>.
14. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med.* 2012;44(6):564–577. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.586365>.
15. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014;56(4):371–381. <https://doi.org/10.1111/jpi.12137>.
16. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The effect of melatonin treatment on postural stability, muscle strength, and quality of life and sleep in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2015;14:102. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0093-1>.
17. Chojnacki C, Kaczka A, Gasiorowska A et al. The effect of long-term melatonin supplementation on psychosomatic disorders in postmenopausal women. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69(2). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.2.15>.
18. Parandavar N, Abdali K, Keshtgar S et al. The effect of melatonin on climacteric symptoms in menopausal women; a double-blind, randomized controlled, clinical trial. *Iran J Public Health.* 2014;43(10):1405–1416.
19. Janssen I, Powell LH, Crawford S et al. Menopause and the metabolic syndrome: the study of women's health across the nation. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1568–1575. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1568>.
20. Jeong HG, Park H. Metabolic disorders in menopause. *Metabolites.* 2022;12(10):954. <https://doi.org/10.3390/metabo12100954>.
21. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause.* 2018;25(10):1155–1164. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001136>.
22. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric.* 2017;20(6):583–591. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1386649>.
23. Treister-Goltzman Y, Peleg R. Melatonin and the health of menopausal women: A systematic review. *J Pineal Res.* 2021;71(2):e12743. <https://doi.org/10.1111/jpi.12743>.
24. Kravitz HM, Kazlauskaitė R, Joffe H. Sleep, health, and metabolism in midlife women and menopause: food for thought. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):679–694. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.008>.
25. Farahmand M, Bahri Khomamid M, Rahmati M et al. Aging and changes in adiposity indices: the impact of menopause. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):69–77. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01616-2>.
26. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):393–409.e50. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.023>.
27. Mostafavi SA, Akhondzadeh S, Mohammadi MR et al. Role of melatonin in body weight: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2017;23(23):3445–3452. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161129145618>.
28. Amstrup AK, Sikjaer T, Pedersen SB et al. Reduced fat mass and increased lean mass in response to 1 year of melatonin treatment in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3):342–347. <https://doi.org/10.1111/cen.12942>.
29. Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S et al. The role of melatonin supplement in metabolic syndrome: A randomized double blind clinical trial. *Nutrition & Food Science.* 2019;49(5):965–977. <https://doi.org/10.1108/NFS-01-2019-0018>.
30. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C et al. Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol.* 2017;27(12):1768–1775.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.059>.
31. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring light at night and melatonin levels in shift workers: a review of the literature. *Biol Res Nurs.* 2017;19(4):365–374. <https://doi.org/10.1177/1099800417714069>.
32. Sooriyaarachchi P, Jayawardena R, Pavey T, King NA. Shift work and the risk for metabolic syndrome among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2022;23(10):e13489. <https://doi.org/10.1111/obr.13489>.
33. Marqueze EC, Nogueira LFR, Vetter C et al. Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types. *J Pineal Res.* 2021;71(2):e12750. <https://doi.org/10.1111/jpi.12750>.
34. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, metabolic syndrome and melatonin: a call for treatment studies. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):382–397. <https://doi.org/10.1159/000446543>.
35. Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK. Targeting inflammation in metabolic syndrome. *Transl Res.* 2016;167(1):257–280. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.017>.

36. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R et al. The effects of melatonin supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome or related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26(4):899–907. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0508-7>.
37. Lauritzen ES, Kampmann U, Smedegaard SB, Støy J. Effects of daily administration of melatonin before bedtime on fasting insulin, glucose and insulin sensitivity in healthy adults and patients with metabolic diseases. A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(5):691–701. <https://doi.org/10.1111/cen.14576>.
38. Li Y, Xu Z. Effects of melatonin supplementation on insulin levels and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res*. 2021;53(9):616–624. <https://doi.org/10.1055/a-1544-8181>.
39. Delpino FM, Figueiredo LM, Nunes BP. Effects of melatonin supplementation on diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4595–4605. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.007>.
40. Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. *Scientia Pharmaceutica*. 2020;88(2):28. <https://doi.org/10.3390/scipharm88020028>.
41. Ghorbaninejad P, Sheikhhossein F, Djafari F et al. Effects of melatonin supplementation on oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;41(4). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0030>.
42. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;161:105210. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105210>.
43. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res*. 2011;50(3):261–266. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.0083>.
44. Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Роль мелатонина как компонента антиоксидантной защиты при инсомнии в перименопаузе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):7–13. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190717>.
Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. The role of melatonin as a component of the antioxidant defense system in perimenopausal women with insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(7):7–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190717>.
45. Imenshahidi M, Karimi G, Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020;393(4):521–536. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01822-4>.
46. Corbalán-Tutau D, Madrid JA, Nicolás F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers “melatonin and cortisol” and associations with metabolic syndrome components. *Physiol Behav*. 2014;123:231–235. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.06.005>.
47. Deng WG, Tang ST, Tseng HP, Wu KK. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding. *Blood*. 2006;108(2):518–524. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3691>.
48. Fan W, He Y, Guan X et al. Involvement of the nitric oxide in melatonin-mediated protection against injury. *Life Sci*. 2018;200:142–147. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.035>.
49. Klimentova J, Cebova M, Barta A et al. Effect of melatonin on blood pressure and nitric oxide generation in rats with metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2016;65(Suppl 3):S373–S380. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933436>.
50. Akbari M, Ostadmohammadi V, Mirhosseini N et al. The effects of melatonin supplementation on blood pressure in patients with metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2019;33(3):202–209. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0166-2>.
51. Hadi A, Ghaedi E, Moradi S et al. Effects of melatonin supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):157–164. <https://doi.org/10.1055/a-0841-6638>.
52. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:577–584. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S24603>.
53. Miola A, Fornaro M, Sambataro F, Solmi M. Melatonin and melatonin-agonists for metabolic syndrome components in patients treated with antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2022;37(2):e2821. <https://doi.org/10.1002/hup.2821>.
54. Mohammadi-Sartang M, Ghorbani M, Mazloom Z. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt A):1943–1954. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.003>.
55. Loloei S, Sepidarkish M, Heydarian A et al. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and

- anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):1901–1910. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.043>.
56. Parandavar N, Hojat M, Abdali K et al. The effect of melatonin on the lipid levels in menopausal women: A double-blind, controlled, clinical trial. *J Educ Health Promot*. 2018;7:144. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_187_17.
57. Bazyar H, Zare Javid A, Bavi Behbahani H et al. Consumption of melatonin supplement improves cardiovascular disease risk factors and anthropometric indices in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):231. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05174-z>.
58. Rezvanfar M, Heshmati G, Chehrei A et al. Effect of bedtime melatonin consumption on diabetes control and lipid profile. *Int J Diabetes Dev Countries*. 2017;37:74–77. <https://doi.org/10.1007/s13410-016-0497-2>.
59. Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S et al. The effect of melatonin on treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind clinical trial. *Complement Ther Med*. 2020;52:102452. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102452>.

Сведения об авторах

М. В. Данилова

аспирант кафедры
акушерства и гинекологии,
danilova-mv@bk.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-4994-6265>

Е. Н. Усольцева

доктор медицинских наук, доцент кафедры
акушерства и гинекологии,
elena-usoltseva@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>

Статья поступила в редакцию 22.06.2023;
одобрена после рецензирования 04.07.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Information about the authors

M. V. Danilova

Postgraduate Student of the Department of Obstetrics
and Gynecology,
danilova-mv@bk.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-4994-6265>

E. N. Usoltseva

Doctor of Science (Medicine), Associate Professor of
the Department of Obstetrics and Gynecology,
elena-usoltseva@yandex.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>

The article was submitted 22.06.2023;
approved after reviewing 04.07.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Уральский медицинский журнал. 2023;22(5):140–149.
Ural Medical Journal. 2023;22(5):140–149.

Обзор литературы

УДК 616.155.194:618.3-06

<http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-140-149>

Железодефицитная анемия у беременных

Л. Д. Белоцерковцева¹, Л. В. Коваленко², В. Н. Зинин³, С. Е. Иванников^{4✉}, М. Р. Кельдасова⁵

^{1,3,4,5} Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

^{1,2,4} Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

✉ ivannikov_se@surgu.ru

Аннотация

Введение. Проблема железодефицитной анемии (ЖДА), особенно у беременных, продолжает оставаться актуальной. Несмотря на достижения в разработке методов диагностики и лечения, число беременных с ЖДА продолжает расти. Так, по данным ВОЗ за 2020 г. распространенность анемии среди женщин репродуктивного возраста варьировала от 9,1 % в Австралии до 69,6 % в Йемене. **Цель работы** – определение современного состояния проблемы ЖДА у беременных на основе анализа литературы. **Материалы и методы.** Отобраны оригинальные статьи, рандомизированные клинические исследования и мета-анализы. Подбор источников осуществлен в базах данных Scopus, PubMed по поисковым словам: iron, oral, intravenous iron, intravenous iron therapy, pregnancy, anemia, treatment, randomized control trial, anemia in pregnancy, treatment of anemia in pregnancy, intravenous iron in pregnancy; и на платформе eLibrary по поисковым словам: железо, пероральный прием, внутривенное железо, внутривенная терапия железом, беременность, анемия, лечение, рандомизированное контрольное исследование, анемия во время беременности, лечение анемии во время беременности, внутривенное введение железа во время беременности, осложнения ЖДА для матери и плода. Глубина поиска – 5 лет. **Результаты и обсуждение.** Имеются разные точки зрения на классификацию и диагностику ЖДА в руководствах профессиональных организаций. По мнению большинства руководств наиболее достоверными для верификации и предикции ЖДА являются определение уровня гемоглобина и ферритина. Несмотря на то, что в настоящее время изучены особенности патогенеза и подходы к лечению ЖДА, ее распространенность среди женщин остается очень высокой. Причины этого кроются в недостаточной диагностике и неполноценной терапии с точки зрения ее продолжительности и выбора препарата. Методы диагностики и лечения ЖДА в настоящее время активно изучаются и совершенствуются в ожидании получения наибольших преимуществ. **Заключение.** Осложнениями ЖДА в третьем триместре для новорожденных являются развитие анемии, нарушение развития нервной системы и когнитивные расстройства, что требует активной профилактики во втором триместре с использованием, в том числе, и парентеральных препаратов железа.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременность, сывороточный ферритин, пероральные препараты железа, когнитивные расстройства у детей

Для цитирования: Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Зинин В.Н. с соавт. Железодефицитная анемия у беременных. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(5):140–149. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-140-149>

© Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Зинин В. Н., Иванников С. Е., Кельдасова М. Р., 2023

© Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. V., Zinin V. N., Ivannikov S. E., Keldasova M. R., 2023

Iron deficiency anemia in pregnant women

L. D. Belotserkovtseva¹, L. V. Kovalenko², V. N. Zinin³, S. E. Ivannikov^{4✉}, M.R. Keldasova⁵^{1,3,4,5} Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health, Surgut, Russia^{1,2,4} Surgut State University, Surgut, Russia

✉ ivannikov_se@surgu.ru

Abstract

Introduction The problem of iron deficiency anemia (IDA), especially in pregnant women, continues to be relevant. Despite the achieved methods of diagnosis and treatment, the number of pregnant women with IDA continues to grow. Thus, according to WHO 2020 data, the prevalence of anemia among women of reproductive age ranged from 9.1 % in Australia to 69.6 % in Yemen. **The aim of the work** was to determination of the current state of the problem of IDA in pregnant women. **Materials and methods** Original articles, randomized clinical trials, and meta-analyses were reviewed in the Scopus database, PubMed and the eLibrary platform, using the key words "iron", "oral", "intravenous iron", "intravenous iron therapy", "pregnancy", "anemia", "treatment", "randomized control trial", "anemia in pregnancy", "treatment of anemia in pregnancy", "intravenous iron in pregnancy", "IDA complications for mother and fetus". The depth of the search was 5 years. **Results and discussion** There are different views on the classification and diagnosis of IDA in the guidelines of professional organizations. According to most guidelines hemoglobin and ferritin levels are the most reliable tests for the verification and prediction of IDA. Despite the fact that the peculiarities of the pathogenesis and approaches to the treatment of IDA have been studied, its prevalence among women remains very high. The reasons for this lie in inadequate diagnosis and incomplete therapy in terms of its duration and drugs selection. The methods of diagnosis and treatment of IDA are currently being actively studied and improved in anticipation of obtaining the greatest benefits. **Conclusion** Complications of IDA in the third trimester for newborns are the development of anemia, impaired development of the nervous system and cognitive disorders, which requires active prevention in the second trimester using, among other things, parenteral iron preparations.

Keywords: iron deficiency anemia, pregnancy, serum ferritin, oral iron preparations, cognitive disorders in children

For citation: Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Zinin VN et al. Iron deficiency anemia in pregnant women. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):140–149. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-140-149>

ВВЕДЕНИЕ

Анемия – это состояние, при котором определяется снижение количества эритроцитов или гемоглобина (Hb). Среди известных причин анемии наиболее распространенной является дефицит железа. Несмотря на достижения в разработке методов диагностики и лечения, большую возможность применения лекарственных средств число беременных с ЖДА продолжает расти. Так, по данным ВОЗ за 2020 г., распространенность анемии среди женщин репродуктивного возраста варьировала от 9,1 % в Австралии до 69,6 % в Йемене. По данным Министерства здравоохранения России, распространенность анемии среди беременных женщин к 2018 г. составляла 35,6 %, что выше, чем в 2010 г. (34,7 %). Наиболее частыми негативными эффектами ЖДА во время беременности являются задержка роста плода и повышение риска внутриутробного инфицирования. У новорожденных нередко развиваются анемия, гипотрофия и гипоксемия различной степени тяжести [1]. Поэтому снижение распространенности анемии на 50 % у женщин репродуктивного возраста, наряду с борьбой с недое-

данием и избыточной массой тела, является одной из глобальных целей ВОЗ к 2025 г. [2].

Цель работы – определение современного состояния проблемы ЖДА у беременных на основе анализа литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для обзора отобраны оригинальные статьи, рандомизированные клинические исследования и метаанализы. Поиск осуществлен в базах данных Scopus, PubMed по поисковым словам: iron, oral, intravenous iron, intravenous iron therapy, pregnancy, anemia, treatment, randomized control trial, anemia in pregnancy, treatment of anemia in pregnancy, intravenous iron in pregnancy, а также на платформе eLibrary по поисковым словам: железо, пероральный прием, внутривенное железо, внутривенная терапия железом, беременность, анемия, лечение, рандомизированное контрольное исследование, анемия во время беременности, лечение анемии во время беременности, внутривенное введение железа во время беременности, осложнения ЖДА для матери и плода. Глубина поиска – 5 лет. Критерии включения публикаций в обзор: полнотекстовые

статьи, рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы о влиянии ЖДА на беременность и исходы на русском и английском языках.

Результаты литературного поиска объединены в следующие блоки:

- актуальность проблемы, распространенность проблемы, осложнения для матери и плода;
- вопросы диагностики;
- способы лечения: немедикаментозные, медикаментозные.

На первом этапе поиска в массиве публикаций научной литературы (до июля 2022 г.) в базах данных (преимущественно PubMed) было найдено 3 052 полноценные статьи, включающие информацию о ЖДА во время беременности. С 2017 г. опубликовано более 700 статей, в том числе 28 метаанализов, изучающих влияние ЖДА на беременность. На втором этапе исследования были отобраны статьи по следующим критериям: полнотекстовые отечественные и зарубежные публикации, рандомизированные контролируемые исследования о влиянии ЖДА на беременность и исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Осложнения для матери и плода

В многоцентровом рандомизированном исследовании в Китае [3] обнаружено, что распространенность анемии постепенно увеличивалась от начала беременности (2,7 %) ко второму триместру (14,7 %) и достигала максимума в конце беременности (16,6 %). Общая распространенность анемии составила 23,5 %. Группа авторов из НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова изучала вопросы профилактики и лечения ЖДА, обращая внимание на гипоксию, которая развивается при ЖДА. В частности, известно, что низкий уровень сывороточного железа (СФ) в ранние сроки гестации ассоциируется с повышенной васкуляризацией плаценты при доношенной беременности, а ранняя анемия у беременных приводит к гипертрофии плаценты, что указывает на стимулирующее влияние гипоксии на ангиогенез и служит компенсаторной реакцией [4].

Международный консенсус по периоперативному менеджменту крови [5] рекомендует пациентам перед серьезными операциями (в случае ожидаемой кровопотери > 500 мл и (или) вероятности ≥ 10 % переливания эритроцитарной массы), включая акушерские, проходить обследование и лечение анемии с целью достижения уровня Hb > 130 г/л.

Известно, что тяжелая анемия может ослабить мышечную силу матки или снизить сопротивляемость инфекционным заболеваниям, способствуя послеродовому кровотечению и последующей материнской смертности. В публикации FIGO [1] отмечается, что анемия средней и тяжелой степени (Hb < 90 г/л) тесно связана с кровопотерей при родах и в раннем послеродовом периоде. Также обнаружена сильная связь между анемией средней и тяжелой степеней на 28 неделе беременности и тя-

жестью интра- и послеродовых кровотечений, которые являются причиной 23 % случаев материнской смертности [6, 7].

Таким образом, главными осложнениями ЖДА при беременности являются: послеродовое кровотечение, необходимость применения донорских компонентов крови, послеоперационная заболеваемость и материнская смертность.

В настоящее время опубликовано множество исследований, показывающих высокую корреляцию между анемией у матери и неблагоприятными последствиями для плода в долгосрочной перспективе. В ряде исследований обнаружена связь уровня Hb у беременных с неблагоприятными исходами для новорожденных. Так, уровень Hb 70–89 г/л по сравнению с Hb 110–129 г/л в сроке 6⁺⁰–13⁺⁶ недель беременности достоверно связан с увеличением частоты мертворождения в сроке > 26 недель (24,5 % и 15,9 %) и преждевременных родов (16,1 % и 9,6 %) [8–14].

Известно, что развитие мозга плода ускоряется в течение последнего триместра беременности, кроме того, нейрогенез и миелинизация требуют железа в качестве кофактора синтеза холестерина и липидов. Показано, что дефицит железа, особенно в третьем триместре беременности, вызывает кратковременный и долгосрочный неврологический и когнитивный дефицит [15–17]. Вскоре после рождения младенцы, подвергшиеся воздействию дефицита железа во время беременности, демонстрируют нейрокогнитивные расстройства, которые сохраняются, даже если дефицит железа корректируется после критического периода развития мозга.

Анемия у плода представляет собой конечную стадию процесса дефицита железа и не является чувствительным маркером дефицита железа на тканевом уровне. Статус железа у плода лучше всего оценивать по концентрации ферритина в сыворотке крови. Также выяснено, что низкие запасы железа при рождении (СФ < 75 нг/л) способны вызвать у детей расстройства нервного развития и когнитивные расстройства, состояния при которых могут не улучшиться даже после коррекции дефицита железа. Авторы отмечают, что уровень СФ < 10 нг/л матери соответствовал уровню СФ пуповинной крови < 75 нг/л у 77,7 % новорожденных [18, 19].

В популяционном когортном исследовании изучена связь между анемией матери и риском неврологической заболеваемости у ребенка в течение периода наблюдения до 18 лет. Авторы заключают, что дети, рожденные от матерей с анемией, подвергаются повышенному риску госпитализации в педиатрические неврологические учреждения [20].

Исследования показали корреляцию между дефицитом железа во время беременности и аутизмом, шизофренией и аномальной структурой мозга [21, 22]. Когортное исследование 532 232 детей показало, что диагноз анемия до 30 недель ассоциируется с увеличенным риском аутизма для ребенка (отношение шансов (ОШ) 1,44; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,13–1,84), синдрома дефицита вни-

мания и гиперактивности (ОШ 1,37; 95 %ДИ 1,14–1,64) и умственной отсталости (ОШ 2,20; 95 %ДИ 1,61–3,01) [16]. Рекомендован регулярный скрининг дефицита железа всем беременным женщинам, учитывая высокую частоту дефицита железа у женщин детородного возраста. Несмотря на то, что пероральный прием добавок железа улучшал показатели Hb и параметров железа у матери, 45 % младенцев родились с дефицитом железа [23–27].

По данным научных публикаций за последние пять лет главными осложнениями ЖДА для плода считаются: мертворождение, высокий риск преждевременных родов, низкий вес при рождении. Младенцы, подвергшиеся воздействию дефицита железа во время беременности, демонстрируют развитие анемии, задержку моторного развития, нарушения распознавания, слуховой памяти и обучения, а также эмоциональные и личностные расстройства, которые сохраняются, даже если дефицит железа корректируется после рождения.

Вопросы диагностики ЖДА

ВОЗ определяет анемию как патологическое состояние с уровнем Hb менее 110 г/л для беременных женщин. Еще одним критерием для определения ЖДА по данным руководства ВОЗ (2020 г.) является уровень ферритина в I триместре менее 15 нг/мл. В британских клинических рекомендациях по ЖДА пороговым значением для диагностики анемии является определение уровня Hb < 110 г/л в первом и третьем триместрах, < 105 г/л – во втором триместре, < 100 г/л – в послеродовом периоде [28]. Авторы рекомендуют оценивать уровень Hb при постановке беременных на учет и в 28 недель. Дополнительными критериями диагностики ЖДА является уровень ферритина < 30 нг/мл. Такие критерии, как средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание Hb в эритроците (MCH) и средняя концентрация Hb в эритроците (MCHC), указывают на дефицит железа, но их следует интерпретировать с осторожностью, ввиду физиологического увеличения MCV во время беременности.

Руководство NICE (2021 г.) рекомендует проводить обследование в начале беременности и на 28 неделе с упоминанием, что доказательств в поддержку этой рекомендации недостаточно. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) предлагает проводить скрининг всех беременных женщин на наличие анемии, но не указывает точных сроков и критериев диагностики [29].

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации по ЖДА (2021 г.) делается дополнительный акцент на том, что отличительными признаками ЖДА являются низкий уровень СФ, отражающий истощение тканевых запасов железа, и повышенные показатели общей железосвязывающей способности (ОЖСС) и трансферрина.

Принципиальное различие между ЖДА и анемией хронического заболевания (АХЗ) заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному

дефициту железа, тогда как патофизиология АХЗ является мультифакторной. В связи с особенностями механизма развития вариантов анемии необходимо правильно определять основные подходы к терапии [30].

Активно продолжаются научные споры о выборе наиболее чувствительного и специфичного маркера для диагностики ЖДА. R.T.D. Judistiani с соавт. в своем исследовании пытались выявить наилучший маркер в первом триместре для прогнозирования анемии в третьем триместре [31]. Результаты показали, что уровень ферритина в сыворотке крови $\leq 27,23$ нг/мл в первом триместре был лучшим маркером для прогнозирования анемии в третьем триместре. Гепсидин и sTfR показали плохие результаты, что было неожиданностью для авторов, поскольку по некоторым публикациям гепсидин и sTfR превосходят ферритин по чувствительности и специфичности [28].

Распространенность латентного дефицита железа у беременных в первом триместре достигает 40 % на фоне нормальных показателей Hb [27]. В рекомендациях ВОЗ по антенатальному уходу (2020 г.) подчеркивается, что развитию ЖДА предшествует период латентного железодефицита, лабораторными критериями которого служат низкие показатели сывороточного железа и ферритина на фоне нормального уровня гемоглобина. Таким образом, дефицит железа появляется раньше, чем сам диагноз анемия.

Проспективное исследование, проведенное в Израиле в 2021 г., оценивало эффективность скрининга для диагностики и лечения послеродовой анемии у женщин с естественными родами. Анализ полученных данных показал, что при уровне Hb < 106 г/л в 24–30 недель регулярный прием препаратов железа позволяет в два раза уменьшить риск развития анемии в родах (25 % vs 44 %, $p = 0,03$). В свою очередь, уровень Hb < 106 г/л на сроке 30–36 недель прогнозировал риск развития анемии при родах с чувствительностью 89 % и специфичностью 76 %. Эти цифры можно интерпретировать как недостаточное количество времени для коррекции анемии при ее выявлении в 30–36 недель [32].

Таким образом, для диагностики ЖДА, по мнению ведущих профессиональных организаций [28, 29], наиболее достоверными являются определение уровня Hb менее 110 г/л и определение уровня ферритина менее 30 нг/мл [28], предпочтительно в первом и втором триместрах беременности. Научные исследования по определению наилучшего маркера для диагностики ЖДА продолжаются.

Способы лечения ЖДА

Немедикаментозное лечение

Железо является важным микроэлементом, который входит в состав Hb и, следовательно, участвует в транспортировке кислорода. Важной стратегией лечения анемии является консультирование по вопросам питания [33–35]. В 2020 г. ВОЗ обновила рекомендации по нутритивной поддержке во время

беременности о необходимости ежедневного приема 30–60 мг элементарного железа и 400 мкг фолиевой кислоты на протяжении всей беременности для снижения риска низкого веса плода при рождении, материнской анемии и дефицита железа (настоятельная рекомендация).

Показано, что добавление в рацион лактоферрина (ЛТФ), железосвязывающего белка, может быть полезным в профилактике и лечении ЖДА беременных женщин [36, 37]. Несмотря на то, что в настоящее время известны особенности патогенеза и подходы к лечению дефицита железа, распространенность ЖДА среди женщин остается очень высокой. Причины этого кроются как в недостаточной диагностике, так и в неполноценной терапии с точки зрения ее продолжительности и выбора нутритивной поддержки.

Медикаментозное лечение (пероральная терапия)

Первой линией медикаментозной терапии ЖДА являются препараты железа для приема внутрь, которые могут быть двухвалентными (сульфат, глюконат, фумарат) или трехвалентными (протеинсукцилат, гидроксид полимальтозат). Соли железа в двухвалентной форме усваиваются лучше, чем препараты с железом в трехвалентном состоянии, которым требуется кислая среда для обеспечения восстановления до двухвалентного состояния и всасывания энтероцитами. Хорошая переносимость и отсутствие нежелательных явлений препарата особенно важны во время беременности, так как побочные эффекты могут ухудшать состояние беременных и приводить к прекращению приема препаратов железа. Для повышения приверженности к терапии целесообразно выбирать средство с наилучшей переносимостью [38].

Критерием эффективности терапии является повышение концентрации Hb на 10 г/л через месяц терапии. У беременных с ЖДА прием препаратов железа в профилактической дозе необходимо продолжать до конца беременности и в период лактации. Перед прекращением терапии необходимо удостовериться в нормализации результатов общего анализа крови и концентрации СФ [39].

В проспективном когортном исследовании 2021 г. авторы пришли к выводу, что применение добавок железа снижает частоту анемии при родах наполовину, независимо от уровня Hb во время беременности. Таким образом, это лечение следует рекомендовать даже женщинам без анемии [40, 41]. В случаях развития анемии из-за нарушения всасывания пероральных добавок железа или при низкой комплаентности в результате побочных эффектов перорального приема рекомендуется внутривенное введение железа. В случае Hb < 106 г/л или нечастого использования добавок железа независимо от уровня Hb через четыре недели следует провести дополнительный полный анализ крови для выявления возможной анемии [32].

В систематическом обзоре FRIDA, опубликованном в журнале *Lancet Haematology*, сделаны выводы об эффективности и безопасности препаратов железа. Авторы отмечают, что отчеты о безопасности в испытаниях препаратов железа при беременности были весьма разнообразны, во многих случаях плохого качества, поэтому проведение анализа по отдельным препаратам не представлялось возможным [40].

Наиболее частыми (более 70 %) при приеме пероральных препаратов железа были желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, рвота и изменение работы желудочно-кишечного тракта) [21]. Вариантом снижения частоты побочных эффектов предлагался прием препаратов железа через день, что также эффективно для лечения ЖДА, как и ежедневный прием, но уменьшает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта во время беременности [42, 43].

Сульфат железа является одним из наиболее широко используемых таблетированных пероральных препаратов железа из-за его низкой стоимости и доступности, поэтому он рекомендован в качестве эталонного препарата. При сравнении эффективности применения сульфата железа по уровню гемоглобина с другими пероральными препаратами было выявлено, что через четыре недели железа (III) гидроксиполимальтозный комплекс уступает в эффективности, а аскорбат железа дает примерно идентичную эффективность с сульфатом железа при терапии ЖДА. Более высокие показатели уровня гемоглобина через четыре недели продемонстрировали следующие препараты: комплекс железа сорбитол-лимонной кислоты, глюконат железа, фумарат железа. Также опубликованные данные свидетельствуют о том, что переносимость фумарата железа или альтернативные схемы дозирования, такие как чередование дней, могут способствовать приверженности к лечению [40].

При контроле анализов через четыре недели не было никаких заметных различий в частоте побочных эффектов между препаратами железа: при сравнении с внутривенными препаратами железа сульфат уступал по показателям уровня Hb и СФ при введении сахарозы железа и карбоксимальтозата железа. Использование внутривенных препаратов железа ограничено необходимостью медицинского контроля. Однако благодаря медицинскому контролю соблюдается точность дозирования и повышается эффективность лечения. Внутривенные препараты железа более эффективны в повышении уровня Hb по сравнению с пероральными препаратами. Рекомендуется осуществлять выбор перорального препарата железа для назначения во время беременности, исходя из доступности и переносимости для конкретной женщины [40].

Таким образом, пероральные препараты железа являются первой линией терапии при лечении ЖДА. Подход к выбору препарата должен исходить из доступности и индивидуальной переносимости.

При неэффективности или плохой переносимости необходимо рассмотреть вопрос о коррекции пероральной терапии или назначении внутривенных препаратов железа.

Медикаментозное лечение (внутривенная терапия)

Внутривенное введение железа предназначено для женщин, у которых ранее была непереносимость пероральных препаратов железа, которые не реагировали на пероральное лечение железом или для женщин с анемией от средней до тяжелой степени и предстоящим родоразрешением. Согласно консенсусу NATA (Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis) применение внутривенного железа следует рассматривать в случае подтвержденной ЖДА, которая не реагирует на правильное введение перорального железа: увеличение концентрации Hb < 10 г/л или 20 г/л в течение двух или четырех недель, в случаях тяжелой формы ЖДА (Hb < 80 г/л) или впервые диагностированной ЖДА после 34 недель беременности [44]. В медицинском сообществе активно обсуждаются показания и условия применения внутривенных препаратов железа. Так, в ретроспективном исследовании случай – контроль был проведен сравнительный анализ 72 женщин, получавших внутривенное лечение карбоксимальтозата железа в третьем триместре, с 72 беременными, у которых анемия диагностирована при поступлении на родоразрешение [45, 46]. Авторы пришли к выводу, что коррекция анемии внутривенным введением карбоксимальтозата железа в третьем триместре существенно не изменяет исходы новорожденных, но эффективна в снижении материнской заболеваемости.

В 2019 г. журнал “Lancet Global Health” опубликовал крупное рандомизированное исследование, изучающее эффективность внутривенного применения комплекса сахарозы железа по сравнению со стандартной пероральной терапией железом на клинические исходы у матери и ребенка [47, 48]. Авторы отметили, что на практике многим женщинам с тяжелой анемией (обычно определяемой как концентрация Hb < 70 г/л) предлагается переливание крови или другое парентеральное лечение железом в качестве терапии первой линии. Результаты РКИ показали, что женщины в группе внутривенного введения железа меньше нуждались в переливании крови, чем в группе перорального введения железа. В другой работе журнала “Lancet” отмечено, что у лиц с ЖДА при родах наблюдался лучший ответ гемоглобина и более полное восполнение запасов железа с течением времени при внутривенном введении карбоксимальтозы трехвалентного железа, чем при пероральном замещении железа [49], что нашло подтверждение в ряде других работ [50, 51]. Введение карбоксимальтозата железа связано с меньшим риском развития реакции гиперчувствительности до 75 % по сравнению с введением железа [III] гидроксид олигоизомальтозата [52].

Метаанализ, проведенный в 2019 г., показал, что при внутривенном введении железа по сравнению с пероральным приемом чаще, быстрее и с меньшим ко-

личеством побочных эффектов достигаются желаемые целевые показатели Hb. Ряд исследователей рекомендует внутривенное введение железа беременным женщинам с персистирующей железодефицитной анемией в предродовой период, особенно тем, у кого высокий риск послеродового кровотечения или имеется отказ от переливания препаратов крови по различным причинам [53–57].

Сложным является вопрос выбора оптимального препарата среди внутривенных препаратов железа. В 2019 г. авторы рандомизированного клинического исследования оценили эффективность и безопасность внутривенного введения карбоксимальтозата железа по сравнению с внутривенным комплексом сахарозы железа у беременных женщин с уровнем Hb > 60 г/л и < 100 г/л и ЖДА в сроке 16–36 недель. Они пришли к заключению, что лечение карбоксимальтозатом железа привело к быстрому пополнению запасов железа у беременных женщин со значительно более высоким уровнем Hb в течение 12 недель [58].

Доказано, что внутривенное восполнение железа карбоксимальтозатом является более удобным, так как общая необходимая доза железа может быть введена всего за одну или две дозы и без тестовой дозы в случае сахарозы железа [59–61]. При оценке выбора дозировки внутривенного введения карбоксимальтозата железа выявлено, что назначение 1000 мг карбоксимальтозы железа во время беременности поддерживает запасы железа и снижает потребность в повторных инфузиях и мониторинге достаточности запасов железа [62].

Учитывая сочетание безопасности и эффективности внутривенного введения железа во время беременности, рекомендуется отдавать предпочтение внутривенному способу введения препаратов железа. Существует гипотеза применения внутривенного препарата железа с целью улучшения неонатальных исходов во втором триместре, когда идет развитие нервной системы. На данном этапе это предположение требует дополнительных исследований [21].

Таким образом, внутривенные препараты железа остаются второй линией терапии при лечении ЖДА. Рекомендуется отдавать им предпочтение при неэффективности пероральных препаратов железа у беременных с анемией средней и тяжелой степени в сроке гестации более 34 недель. При внутривенном введении железа чаще, чем при пероральном приеме, достигаются целевые показатели Hb, причем происходит это быстрее и с меньшим количеством побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема ЖДА остается актуальной и широко обсуждаемой в научном сообществе. В руководствах профессиональных медицинских организаций имеются различные точки зрения на классификацию и диагностику ЖДА, но большинство указывают на необходимость диагностики ДЖ. Наиболее достоверными критериями для верификации ДЖ и предикции ЖДА являются определение уровня гемоглобина и сывороточного ферритина.

Новыми осложнениями ДЖ в третьем триместре

для новорожденных называют: развитие анемии, нарушение развития нервной системы и когнитивные расстройства, что требует активной профилактики во втором триместре, используя, в том числе, и парентеральные препараты железа.

При лечении ЖДА пероральные препараты железа являются первой линией терапии. Подход к выбору

препарата должен исходить из доступности и переносимости для каждой женщины. При неэффективности пероральных препаратов железа у беременных с анемией средней и тяжелой степени в сроке гестации более 34 недель рекомендуется отдавать предпочтение внутривенным препаратам железа.

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

- FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(3):322-324. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12740>.
- Hasan M, Magalhaes R, Garnett S et al. Anemia in women of reproductive age in low and middle income countries: progress towards the 2025 global nutrition target. *Bull World Health Organ*. 2022;100(3):196-204. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.280180>.
- Lin L, Wei Y, Zhu W et al. Gestational diabetes mellitus Prevalence Survey (GPS) study Group. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1739-8>.
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Хачатрян Л.В., Баранов И.И. Профилактика и лечение железодефицитных состояний при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020;6:89-96.
Tyutyunnik VL, Kan NE, Khachatryan LV, Baranov II. Iron deficiency states during pregnancy: prevention and treatment. *Obstetrics and Gynaecology*. 2020;6:89-96. (In Russ.).
- Munoz M, Acheson G, Auerbach M et al. Consensus Statement International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72:233-247. <https://doi.org/10.1111/anae.13773>.
- Faysal H, Araj T, Ahmadzia HK. Recognizing who is at risk for postpartum hemorrhage: targeting anemic women and scoring systems for clinical use. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(2S):100745. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100745>.
- Young MF, Oaks BM, Rogers HP et al. Maternal low and high hemoglobin concentrations and associations with adverse maternal and infant health outcomes: an updated global systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05489-6>.
- Jessani S, Saleem S, Hoffman MK et al. Association of haemoglobin levels in the first trimester and at 26-30 weeks with fetal and neonatal outcomes: a secondary analysis of the Global Network for Women's and Children's Health's ASPIRIN Trial. *BJOG*. 2021;128(9):1487-1496. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16676>.
- Young MF, Oaks BM, Tandon S et al. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):47-68. <https://doi.org/10.1111/nyas.14093>.
- Ali SA, Tikmani SS, Saleem S et al. Hemoglobin concentrations and adverse birth outcomes in South Asian pregnant women: findings from a prospective Maternal and Neonatal Health Registry. *Reprod Health*. 2020;17(Suppl 2):154. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-01006-6>.
- Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447. <https://doi.org/10.3390/nu12020447>.
- Smith C, Teng F, Branch E et al. Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;134(6):1234-1244. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003557>.
- Parks S, Hoffman MK, Goudar SS et al. Maternal anaemia and maternal, fetal, and neonatal outcomes in a prospective cohort study in India and Pakistan. *BJOG*. 2019;126(6):737-743. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15585>.
- Kemppinen L, Mattila M, Ekholm E et al. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med*. 2020;49(4):431-438. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0379>.
- Koleini N, Shapiro JS, Geier J, Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *J Clin Invest*. 2021; 131(11):e148671. <https://doi.org/10.1172/JCI148671>.
- McWilliams S, Singh I, Leung W et al. Iron deficiency and common neurodevelopmental disorders-A scoping review. *PLoS One*. 2022;17(9):e0273819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273819>.
- McCarthy EK, Murray DM, Kiely ME. Iron deficiency during the first 1000 days of life: are we doing enough to protect the developing brain? *Proc Nutr Soc*. 2022;81(1):108-118. <https://doi.org/10.1017/S0029665121002858>.

18. Kohli UA, Rajput M, Venkatesan S. Association of maternal hemoglobin and iron stores with neonatal hemoglobin and iron stores. *Med J Armed Forces India*. 2021;77(2):158–164. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2019.11.002>.
19. Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):516–524. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.006>.
20. Wainstock T, Walfisch A, Sergienko R, Sheiner E. Maternal anemia and pediatric neurological morbidity in the offspring – Results from a population based cohort study. *Early Hum Dev*. 2019;128:15–20. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.11.002>.
21. Auerbach M, Gafer-Gvili A, Macdougall IC. Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency. *Lancet Haematol*. 2020;7(4):e342–e350. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30264-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30264-9).
22. Maxwell AM, Rao RB. Perinatal iron deficiency as an early risk factor for schizophrenia. *Nutr Neurosci*. 2022;25(10):2218–2227. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1943996>.
23. Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK et al. Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2309>.
24. Davidson EM, Simpson JA, Fowkes FJL. The interplay between maternal-infant anemia and iron deficiency. *Nutr Rev*. 2023;81(4):480–491. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac066>.
25. Alamneh TT, Tilahun SF, Beyene MB et al. Prevalence and associated factors of anemia among newborns at Tibebe Ghion Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Int J Gen Med*. 2022;15:6465–6474. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S365817>.
26. Wirawan F, Nurrika D. Maternal pre-pregnancy anemia and childhood anemia in Indonesia: a risk assessment using a population-based prospective longitudinal study. *Epidemiol Health*. 2022;44:e2022100. <https://doi.org/10.4178/epih.e2022100>.
27. Auerbach M, Abernathy J, Juul S et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(6):1002–1005. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1619690>.
28. Pavord S, Daru J, Prasannan N et al; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020;188(6):819–830. <https://doi.org/10.1111/bjh.16221>.
29. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 233. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):317–319. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004478>.
30. Павлова В.Ю., Смольков М.А. Анемия хронических заболеваний. *Лечащий Врач*. 2021;3(24):51–55. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.3.010>.
Pavlova VY, Smolkov MA. Anemia of chronic diseases. *Attending Physician*. 2021;3(24):51–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.3.010>
31. Judistiani RTD, Madjid TH, Handono B et al. First trimester ferritin is superior over soluble transferrin receptor and hepcidin in predicting anemia in the third trimester: result from a cohort study in Indonesia. *Anemia*. 2020;2020:8880045. <https://doi.org/10.1155/2020/8880045>.
32. Yefet E, Yossef A, Nachum Z. Prediction of anemia at delivery. *Sci Rep*. 2021;11(1):6309. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85622-7>.
33. Skolmowska D, Głabska D, Kołota A, Guzek D. Effectiveness of dietary interventions in prevention and treatment of iron-deficiency anemia in pregnant women: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2022;14(15):3023. <https://doi.org/10.3390/nu14153023>.
34. Kanu FA, Hamner HC, Scanlon KS, Sharma AJ. Anemia among pregnant women participating in the special supplemental nutrition program for women, infants, and children – United States, 2008–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(25):813–819. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7125a1>.
35. Næss-Andresen ML, Jenum AK, Berg JP et al. The impact of recommending iron supplements to women with depleted iron stores in early pregnancy on use of supplements, and factors associated with changes in iron status from early pregnancy to postpartum in a multi-ethnic population-based cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):350. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05668-5>.
36. Artym J, Zimecki M, Kruzel ML. Lactoferrin for prevention and treatment of anemia and inflammation in pregnant women: a comprehensive review. *Biomedicines*. 2021;9(8):898. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080898>.
37. Abu Hashim H, Foda O, Ghayaty E. Lactoferrin or ferrous salts for iron deficiency anemia in pregnancy: A meta-analysis of randomized trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.10.003>.
38. Резолюция совета экспертов «Алгоритмы ведения беременных, женщин в послеродовом периоде и кормящих с железодефицитной анемией на амбулаторном этапе» 20 мая 2019 года, Москва. *Акушерство и гинекология*. 2019;8:182–186.
Resolution of the Council of Experts “Algorithms for the management of pregnant, postpartum and lactating women with iron deficiency anemia at the outpatient stage” May 20, 2019, Moscow. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;8:182–186. (In Russ.).
39. Резолюция совета экспертов «По профилактике и лечению железодефицитной анемии у беременных» 22 января 2020 года, Москва. *Акушерство и гинекология*. 2020; 4:230–235. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004>.
Resolution of the Council of Experts “On prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women” January 22, 2020, Moscow. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;4:230–235. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-14004>.

40. Rogozińska E, Daru J, Nicolaides M et al. Iron preparations for women of reproductive age with iron deficiency anaemia in pregnancy (FRIDA): a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e503–e512. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00137-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00137-X).
41. Abioye AI, Hughes MD, Sudfeld CR et al. The effect of iron supplementation on maternal iron deficiency anemia does not differ by baseline anemia type among Tanzanian pregnant women without severe iron deficiency anemia. *Eur J Nutr*. 2023;62(2):987–1001. <https://doi.org/10.1007/s00394-022-03029-0>.
42. Karakoc G, Orgul G, Sahin D, Yucel A. Is every other day iron supplementation effective for the treatment of the iron deficiency anemia in pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(5):832–836. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1910666>.
43. Stoffel NU, von Siebenthal HK, Moretti D, Zimmermann MB. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? *Mol Aspects Med*. 2020;75:100865. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100865>.
44. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S et al. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med*. 2018;28(1):22–39. <https://doi.org/10.1111/tme.12443>.
45. Oskovi-Kaplan ZA, Kilickiran H, Buyuk GN et al. Comparison of the maternal and neonatal outcomes of pregnant women whose anemia was not corrected before delivery and pregnant women who were treated with intravenous iron in the third trimester. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):715–719. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05817-7>.
46. Chawla S, Singh A, Jhamb D, Anupama CH. A randomised controlled trial to compare injection ferric carboxymaltose and oral iron in treating iron deficiency anemia during pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2022;72(6):492–496. <https://doi.org/10.1007/s13224-022-01653-8>.
47. Daru J. Iron interventions in pregnancy and better clinical outcomes: the jury is out. *Lancet Glob Health*. 2019;7(12):e1597–e1598. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30468-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30468-1).
48. Chauhan N, Dogra P, Sharma R et al. Randomized controlled trial comparing ferrous sulfate and iron sucrose in iron deficiency anemia in pregnancy. *Cureus*. 2023;15(2):e34858. <https://doi.org/10.7759/cureus.34858>.
49. Vanobberghen F, Lweno O, Kuemmerle A et al. Efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in women after childbirth in Tanzania: a parallel-group, open-label, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e189–e198. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30448-4).
50. Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS et al. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2022;109(6):633–642. <https://doi.org/10.1111/ejh.13870>.
51. Shin HW, Go DY, Lee SW et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for iron deficiency anemia in obstetric and gynecologic patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(20):e24571. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024571>.
52. Mulder MB, van den Hoek HL, Birnie E et al. Comparison of hypersensitivity reactions of intravenous iron: iron isomaltoside-1000 (Monofer®) versus ferric carboxy-maltose (Ferinject®). A single center, cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(2):385–392. <https://doi.org/10.1111/bcp.13805>.
53. Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron: systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2019;36(4):366–376. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668555>.
54. Wiesenack C, Meybohm P, Neef V, Kranke P. Current concepts in preoperative anemia management in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023;36(3):255–262. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001252>.
55. Helmer P, Schlesinger T, Hottenrott S et al. Patient blood management in the preparation for birth, obstetrics and postpartum period. *Anaesthesist*. 2022;71(3):171–180. (In German). <https://doi.org/10.1007/s00101-022-01109-8>.
56. Surbek D, Vial Y, Girard T et al. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):627–641. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05374-8>.
57. Franchini M, Liumbruno GM. Implementation of a patient blood management programme in obstetrics: let's do it! *Blood Transfus*. 2019;17(2):87–88. <https://doi.org/10.2450/2019.0269-18>.
58. Jose A, Mahey R, Sharma JB et al. Comparison of ferric carboxymaltose and iron sucrose complex for treatment of iron deficiency anemia in pregnancy-randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):54. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2200-3>.
59. Vanobberghen F, Lweno O, Kuemmerle A et al. Efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in women after childbirth in Tanzania: a parallel-group, open-label, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e189–e198. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30448-4).
60. Kumar A, Sharma E, Marley A et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022;9(1):e000759. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>.
61. Hu S, Liu L, Pollock RF et al. Intravenous iron for the treatment of iron deficiency anemia in China: a patient-level simulation model and cost-utility analysis comparing ferric derisomaltose with iron sucrose. *J Med Econ*. 2022;25(1):561–570. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2065092>.
62. Froessler B, Schubert KO, Palm P et al. Testing equivalence of two doses of intravenous iron to treat iron deficiency in pregnancy: A randomised controlled trial. *BJOG*. 2023;130(1):15–23. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17288>.

Сведения об авторах

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и
перинатологии,
info@surgut-kpc.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

Людмила Васильевна Коваленко

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой патофизиологии и общей патологии,
профессор кафедры патофизиологии и общей
патологии, директор Медицинского института,
kovalenko_lv@surgu.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

Вадим Николаевич Зинин

кандидат медицинских наук, заведующий
отделением гравитационной хирургии крови,
zininvn70@mail.ru,
<https://orcid.org/0009-0009-2204-0621>

Сергей Евгеньевич Иванников

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
акушерства, гинекологии и перинатологии,
ivannikov_se@surgu.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-8292-1820>

Манетли Рысмухамедовна Кельдасова

аспирант кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии,
keldasova.manetli@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-6976-4290>

Статья поступила в редакцию 02.05.2023;
одобрена после рецензирования 12.07.2023;
принята к публикации 08.09.2023.

Information about the authors

Larisa D. Belotserkovtseva

Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of
the Department of Obstetrics, Gynecology and
Perinatology,
info@surgut-kpc.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-6995-4863>

Ludmila V. Kovalenko

Doctor of Science (Medicine),
Professor, Head of the Department of Pathophysiology
and General Pathology, Director of the Medical
Institute,
kovalenko_lv@surgu.ru,
<https://orcid.org/0000-0002-0918-7129>

Vadim N. Zinin

PhD (Medicine), Head of the Department of
Gravitational Blood Surgery,
zininvn70@mail.ru,
<https://orcid.org/0009-0009-2204-0621>

Sergey E. Ivannikov

PhD (Medicine), Associate Professor of the Department
of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
ivannikov_se@surgu.ru,
<https://orcid.org/0000-0001-8292-1820>

Manetli R. Keldasova

Postgraduate Student of the Department of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology,
keldasova.manetli@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-6976-4290>

The article was submitted 02.05.2023;
approved after reviewing 12.07.2023;
accepted for publication 08.09.2023.

Подписано в печать: 08.09.2023.

Дата выхода: 24.10.2023

Формат 60х84 1/8

Печать офсетная. Бумага офсетная. Усл. печ. л. 17.44

Зак. № 231023

Тираж 50 шт.

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