Уральский медицинский журнал

Рецензируемый научно-практический журнал
открытого доступа

ISSN 2071-5943 (print)
ISSN 2949-4389 (online)

2024 | Том 23 | № 1

Учредитель и издатель
Уральский государственный медицинский университет,
620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Редакция
Адрес: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
Тел.: + 7 (343) 214-85-65
E-mail: umjusmu@ya.ru
Сайт: umjusmu.ru

Подписано в печать: 06.03.2024.
Дата выхода в свет: 11.03.2024.
Формат 60×84 ⅛. Усл. печ. л. 17,44. Уч.-изд. л. 10,4.
Свободная цена.

Индекс для подписки по каталогу Е18014.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77–79345 от 02.11.2020.

Журнал не маркируется знаком информационной продукции в соответствии с п. 2 ст. 1 федерального закона РФ № 436-ФЗ от 29.12.2010 как содержащий научную информацию.

Опубликованные материалы доступны по условиям лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0 Int.).

Главный редактор
О. П. Ковтун (Екатеринбург, Россия)

Заместитель главного редактора
И. В. Вахлова (Екатеринбург, Россия)

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

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

© Уральский государственный медицинский университет, 2024

Содержание

В. А. Багиянц, Н. М. Миляева, А. В. Куликов, В. В. Ковалев
Роль показателей системы гемостаза в прогнозе объема акушерской кровопотери вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты 4

Э. А. Левонян, В. А. Бадалян
Сравнительный анализ метода остеоденсификации и стандартного протокола подготовки имплантационного ложа в кости низкой плотности 12

Н. А. Колошеин, М. Г. Рябков, М. Н. Егорихина, Л. Б. Тимофеева, П. В. Перетягин, И. Ю. Арефьев
Сравнение эффективности способов получения и введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани на экспериментальной модели донорской раны у обожженных 24

Е. И. Щепихин, Е. И. Шмелёв, А. Э. Эргешов
Перспективная роль онкомаркеров CA 19-9 и CA 125 в диагностике прогрессирующего фиброза легких 37

М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. Ф. Гришина, Е. В. Кудрявцева, В. В. Базарный, Л. Г. Полушина, М. А. Копёнкин
Маркеры деградации коллагена при ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией 46

С. И. Ремизов, А. В. Андреев, В. М. Дурлештер, С. А. Габриэль, О. В. Засядько
Возможности чресфистульного ультразвукового исследования в прогнозировании интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом 60

М. А. Ранцев, П. А. Сарапульцев, О. Н. Чупахин
Коррекция воспалительной реакции на дискретной модели острого постманипуляционного панкреатита 69

И. И. Гордиенко, Е. С. Марченко, С. А. Борисов, С. П. Черный, Н. А. Цап, А. А. Шишелова, А. П. Хрусталёв, П. И. Бутягин, С. С. Арбузова
Экспериментальное исследование коррозионных и биосовместимых свойств биорезорбируемых имплантатов из сплава Mg-Ca-Zn 77

Е. Е. Воропаева, Ю. В. Хайдукова, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков, Т. Н. Шамаева
Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19 90

М. А. Уфимцева, Ю. М. Бочкарев, М. С. Ефимова, К. И. Николаева
К вопросу дифференциального диагноза гиперпигментаций кожи: клинический случай парестетической ноталгии 104

О. Н. Ямщиков, С. А. Емельянов, Р. В. Чумаков
Гемиартопластика тазобедренного сустава биполярным эндопротезом при несостоятельном остеосинтезе шейки бедренной кости 112

И. А. Куклин, М. М. Кохан, А. Н. Шакирова, Я. В. Кащеева, О. Г. Римар, М. К. Куклина, В. А. Игликов, И. Д. Кузнецов
Раннее начало грибовидного микоза 121

Ю. Б. Хаманова, Т. А. Фрайфельд, К. Р. Муллагалиева, Ю. Н. Москалёва, П. Л. Кузнецов
Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции 129

Е. А. Росюк
Местная анестезия при проведении операций на шейке матки, влагалище и вульве 141

Contents

Vladimir A. Bagiyants, Natalja M. Milyaeva, Aleksandr V. Kulikov, Vladislav V. Kovalev
Coagulation Tests and Volume of Blood Loss in Patients with Premature Placental Abruption 4

Eduard A. Levonian, Varditer A. Badalyan
Comparative Analysis of Osseodensification and Standard Implant Site Preparation Techniques in Low Density Bone 12

Nikita A. Koloshein, Maksim G. Ryabkov, Marfa N. Egorikhina, Lidiya B. Timofeeva, Petr V. Peretyagin, Igor Yu. Arefev
Comparison of the Effectiveness of Methods for Obtaining and Application the Stromal-Vascular Fraction of Adipose Tissue in an Experimental Model of a Donor Wound in Burns 24

Evgeniy I. Shchepikhin, Evgeniy I. Shmelev, Atadzhan E. Ergeshov
The Promising Role of Oncomarkers CA 19-9 and CA 125 in the Diagnosis of Progressive Pulmonary Fibrosis 37

Muraz A. Shambatov, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina F. Grishina, Elena V. Kudryavceva, Vladimir V. Bazarnyj, Larisa G. Polushina, Maksim A. Kopenkin
Markers of Collagen Degradation in Remodeling and Diastolic Dysfunction of Left Ventricle in Patients with Arterial Hypertension 46

Stanislav I. Remizov, Andrey V. Andreev, Vladimir M. Durleshter, Sergey A. Gabriel, Olga V. Zasyadko
Possibilities of Transfistula Ultrasound in Predicting Intraoperative Bleeding in Patients with Infected Pancreatic Necrosis 60

Maksim A. Rantsev, Petr A. Sarapultsev, Oleg N. Chupakhin
Correction of the Inflammatory Reaction in the Discrete Model of Acute Post-manipulation Pancreatitis 69

Ivan I. Gordienko, Ekaterina S. Marchenko, Semen A. Borisov, Stepan P. Chernyy, Natalia A. Tsap, Arina A. Shishelova, Anton P. Khrustalev, Pavel I. Butyagin, Svetlana S. Arbuzova
Experimental Study of the Corrosive and Biocompatible Properties of Bioresorbable Mg-Ca-Zn Alloy Implants 77

Ekaterina E. Voropaeva, Yulia V. Khaidukova, Ella A. Kazachkova, Evgeny L. Kazachkov, Tatiana N. Shamaeva*
Clinical and Laboratory Features and Maternal Outcomes in Pregnant Women with Critical Lung Damage in the COVID-19 90

Marina A. Ufimtseva, Yurij M. Bochkarev, Maria S. Efimova, Kristina I. Nikolaeva
On the Question of Differential Diagnosis of Skin Hyperpigmentations: The Clinical Case of Notalgia Paresthetica 104

Oleg N. Yamshikov, Sergey A. Emelyanov, Roman V. Chumakov
Hemiartoplasty of the Hip Joint with a Bipolar Endoprosthesis for Fail Osteosynthesis of the Femoral Neck 112

Igor A. Kuklin, Muza M. Kokhan, Anastasia N. Shakirova, Yana V. Kashcheeva, Olga G. Rimar, Maria K. Kuklina, Valery A. Iglikov, Igor D. Kuznetsov
Early Onset of Mycosis Fungoides 121

Yulia B. Khamanova, Tatiana A. Frayfeld, Ksenia R. Mullagalieva, Yulia N. Moskaleva, Pavel L. Kuznetsov
Prognostic Factors Associated with the Severe Course of a New Coronavirus Infection 129

Elena A. Rosyuk
Local Anesthesia During Operations on the Cervix, Vagina, and Vulva 141

УДК 618.56-007.281
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-4-11
https://elibrary.ru/DGRKMO

Роль показателей системы гемостаза в прогнозе объема акушерской кровопотери вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Владимир Артурович Багиянц[1,2] ✉, **Наталья Маратовна Миляева**[1,3], **Александр Вениаминович Куликов**[1,2], **Владислав Викторович Ковалев**[1]

[1] Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[2] Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

[3] Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия

✉ akusher-bagiyants@yandex.ru

Аннотация

Введение. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) продолжает занимать одну из ведущих причин кровотечений во время беременности и родов, представляющих непосредственную угрозу здоровью и жизни как матери, так и плоду, внося весомый вклад в структуру материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. Изучение предикторов и прогнозирование тяжести последствий этого осложнения является одним из направлений научного поиска.

Цель работы — расширить возможности прогнозирования массивного кровотечения, являющегося следствием преждевременной отслойки плаценты, на основе анализа дородовых лабораторных показателей системы гемостаза в качестве универсального инструмента для оптимизации выбора лечебной тактики.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка взаимосвязи объема кровотечения и дородовых лабораторных показателей системы гемостаза у 46 пациенток с преждевременной отслойкой плаценты, родоразрешенных путем кесарева сечения в 2020 г. на базе Областного перинатального центра Областной детской клинической больницы, с использованием методов статистического анализа количественных показателей.

Результаты. При сопоставлении объема кровопотери с дородовыми показателями гемостаза выявлена прогностическая значимость и построены уравнения парной линейной регрессии для следующих параметров: уровень тромбоцитов; тромбокрит; протромбиновое время; протромбин по Квику; международное нормализованное отношение; активированное частичное тромбопластиновое время. Не было выявлено взаимосвязи между объемом кровопотери и средним объемом тромбоцитов (MPV) (p = 0,231), шириной распределения тромбоцитов по объему (PDW) (p = 0,121), содержанием крупных тромбоцитов в крови (P-LCR) (p = 0,205), тромбиновым временем (p = 0,79), значением фибриногена (p = 0,07).

Обсуждение. Определение тесноты связи между исследуемыми параметрами и объемом кровопотери при преждевременной отслойке плаценты и вычисление формул парной регрессии с доверительным интервалом позволяет нам говорить о высокой прогностической ценности этих показателей.

Заключение. Таким образом, на основании полученных результатов расширены возможности прогнозирования объема акушерского кровотечения, обусловленного преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, для выбора оптимальной и своевременной лечебной тактики. Результаты исследования могут быть использованы в построении алгоритма принятия решений и врачебной тактики мультидисциплинарной бригады во время оказания помощи пациентке с преждевременной отслойкой плаценты, однако требуется дальнейшее проведение исследований в рассматриваемом направлении для построения универсальной формулы прогноза объема кровотечения при ПОНРП.

Ключевые слова: преждевременная отслойка плаценты, акушерское кровотечение, тромбоцит, средний объем тромбоцита, фибриноген, система гемостаза, тромбокрит, протромбиновое время

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Роль показателей системы гемостаза в прогнозе объема акушерской кровопотери вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты / В. А. Багиянц, Н. М. Миляе-

ва, А. В. Куликов, В. В. Ковалев // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 4–11. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-4-11. EDN: https://elibrary.ru/DGRKMO.

Coagulation Tests and Volume of Blood Loss in Patients with Premature Placental Abruption

Vladimir A. Bagiyants[1,2] ✉, Natalja M. Milyaeva[1,3], Aleksandr V. Kulikov[1,2], Vladislav V. Kovalev[4]

[1] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[2] Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

[3] City Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia

✉ akusher-bagiyants@yandex.ru

Abstract

Introduction. Placental abruption continues to be one of the leading causes of bleeding during pregnancy and delivery, posing a direct threat to the health and life of both mother and fetus, making a significant contribution to the structure of maternal and neonatal morbidity and mortality. The study of predictors and prediction of the severity of the consequences of this complication is one of the areas of scientific research.

The purpose of the study is to expand the possibilities of predicting massive bleeding, which is a consequence of premature placental abruption, based on the analysis of prenatal laboratory parameters of the hemostasis system as a universal tool for optimizing the choice of treatment tactics.

Material and methods. A retrospective assessment of the relationship between the volume of bleeding and prenatal laboratory parameters of the hemostasis system was carried out in 46 patients with premature detachment of the placenta delivered by caesarean section in Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg in 2020 using the methods of statistical analysis of quantitative indicators.

Results and discussion. When comparing the volume of blood loss with prenatal indicators of hemostasis, prognostic significance was revealed and paired linear regression equations were constructed for the following parameters: platelet level, plateletcrit, prothrombin time, Quick prothrombin time, activated partial thromboplastin time. And no relationship was found between the volume of blood loss and MPV ($p = 0.231$), PDW ($p = 0.121$), P-LCR ($p = 0.205$), thrombin time ($p = 0.79$), fibrinogen value ($p = 0.07$).

Conclusion. The results of the study can be used in building a decision-making algorithm and medical tactics of a multidisciplinary team during care for a patient with premature placental abruption, however, further research is required in this direction to build a universal formula for predicting bleeding volume in placental abruption.

Keywords: premature placental abruption, obstetric bleeding, platelet, average platelet volume, fibrinogen, hemostasis system, thrombocrit, prothrombin time

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Bagiyants VA, Milyaeva NM, Kulikov AV, Kovalev VV. Coagulation tests and volume of blood loss in patients with premature placental abruption. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):4–11. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-4-11. EDN: https://elibrary.ru/DGRKMO.

© Багиянц В. А., Миляева Н. М., Куликов А. В., Ковалев В. В., 2024
© Bagiyants V. A., Milyaeva N. M., Kulikov A. V., Kovalev V. V., 2024

Введение

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) — это отделение плаценты от стенки матки во время беременности, в первом и втором периодах родов при расположении ее нижнего края на 70 мм и более выше внутреннего зева, т. е. исключаются случаи аномальной плацентации, имеющие несколько отличные патогенетические механизмы развития. Это состояние является мультифакторным осложнением беременности и родов, этиология которого до конца не известна, а риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности крайне высоки [1].

По данным официальной статистики в России, предотвратимыми причинами обусловлено около 40 % случаев материнской смертности, из которых первое место занимают кровотечения (18,6 %[1]) — их причинами, в свою очередь, до трети случаев является преждевременная отслойка плаценты. Материнская заболеваемость связана прежде всего с патологической и массивной послеродовой кровопотерей и потребностью в гемотрансфузии [2]. Также появляются сообщения об отдаленных последствиях перенесенного кровотечения в результате ПОНРП в виде увеличения числа сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, уменьшения общей продолжительности жизни [3–6]. Что касается распространенности среди населения, ПОНРП является осложнением от 0,5 % беременностей в скандинавских странах [7] и до 4,5 % в странах Южной Азии [8]. Неоднородная иррадиация ПОНРП среди разных групп населения может быть отражением влияния разных этиологических факторов и наличия определенных триггеров в развитии этого осложнения.

Мировое медицинское сообщество, следуя мировой тенденции развития здравоохранения в части предикции и профилактики, осуществляет попытки предсказать возможность развития тех или иных осложнений, их тяжесть, в т. ч. касательно и преждевременной отслойки плаценты [1, 9–12]. При анализе полученных данных обращает на себя внимание превалирование немодифицируемых факторов риска развития ПОНРП (возраст пациентки, паритет родов, ПОНРП в анамнезе, наличие рубца на матке, известные тромбофилии и пр.) над модифицируемыми (курение, уровень артериального давления при гипертензивных расстройствах, как существовавших до беременности, так и ассоциированных с настоящей беременностью).

Несмотря на количество существующих исследований, активность исследователей в области изучения предикторов ПОНРП и представленность некоторых моделей прогнозирования преждевременной отслойки плаценты среди разных групп беременных [13, 14], до сих пор не существует объединенной индивидуализированной модели расчета риска развития ПОНРП и ее тяжелой степени течения. Особый интерес и перспективу представляет выявление лабораторных биомаркеров возникновения такого осложнения [15–20], включающих как стандартные показатели общего анализа крови и коагулограммы, так и специальные биохимические маркеры и полиморфизмы генов тромбофилии, фолатного цикла, митохондриального биогенеза и окислительного фосфорилирования [21–26].

Цель работы — расширить возможности прогнозирования массивного кровотечения, являющегося следствием преждевременной отслойки плаценты, на основе анализа дородовых лабораторных показателей системы гемостаза в качестве универсального инструмента для оптимизации выбора лечебной тактики.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациентки, родоразрешение у которых произошло в 2020 г. оперативным путем (кесарева сечения) в Областном перинатальном центре Екатеринбурга.

Критерии включения: случаи преждевременной отслойки в недоношенном и доношенном сроке беременности, родоразрешение способом кесарева сечения, наличие данных лабораторных анализов сроком не позднее 72 ч. к моменту родоразрешения.

Критерии исключения: многоплодная беременность, случаи с аномалиями плацентации, пациентки с новой коронавирусной инфекцией.

Включение в исследование только пациенток, родоразрешенных абдоминальным способом, позволило нам унифицировать критерии патологического и массивного объема кровопотери и получить более достоверные данные с поправкой на способ родоразрешения, т. к. для родов через естественные родовые пути и способом кесарева сечения допустимый объем кровопотери различен, согласно действующим клиническим рекомендациям[2].

[1] Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году : методическое письмо М-ва здравоохранения РФ от 18.09.2019 № 15-4/и/2-8714. URL: https://clck.ru/37LaYR (дата обращения: 09.05.2022).

[2] Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечения : клинические рекомендации / Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Ассоц. акушер. анестезиологов-реаниматоло-

Ретроспективно были проанализированы лабораторные параметры системы гемостаза у 46 пациенток с преждевременной отслойкой плаценты. Средний возраст пациенток составил (32,5±4,8) лет (95 % доверительный интервал (ДИ) — 31,1–34,0), средний срок гестации на момент родоразрешения — (35,0±3,1) недель (95 % ДИ — 31,0–38,8).

Исследуемыми параметрами стали показатели общего анализа крови: количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита (*англ.* Mean Platelet Volume, MPV), ширина распределения тромбоцитов (*англ.* Platelet Distribution Width, PDW), тромбокрит, доля больших тромбоцитов (*англ.* Platelet-Large Cell Ratio, P-LCR); а также показатели стандартной коагулограммы: протромбиновое время и его производные, протромбин по Квику, международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 2.7.1 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (*англ.* Mean, M) и стандартных отклонений (*англ.* Standard Deviation, SD), границ 95 % ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (*англ.* Median, Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1; Q_3]. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Проведена оценка связи и представлены уравнения парной регрессии взаимосвязи между показателями общего анализа крови (ОАК) и объема кровопотери.

При оценке связи объема кровопотери (% от объема циркулирующей крови, ОЦК) и тромбоцитов была установлена заметной тесноты обратная связь (p = 0,00023). Наблюдаемая зависимость объема кровопотери (% от ОЦК) от тромбоцитов описывается уравнением парной линейной регрессии (рис. 1):

$$Y_{\text{% кровопотери от ОЦК}} = -0{,}074 \times X_{\text{тромбоциты}} + 31{,}67.$$

При увеличении количества тромбоцитов на 1 следует ожидать уменьшение объема кровопотери на 0,074 % от ОЦК. Полученная модель объясняет 30,6 % наблюдаемой дисперсии.

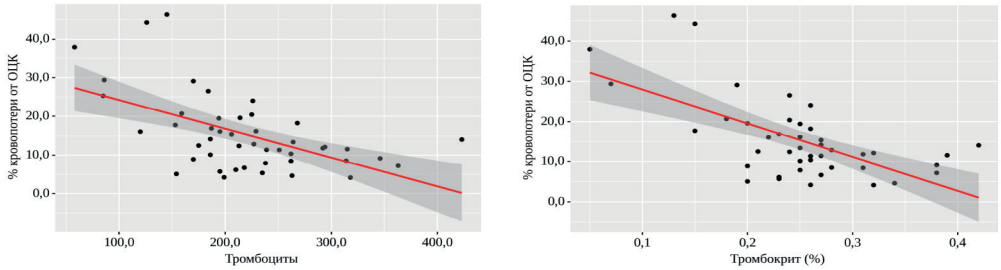
Выполнен корреляционный анализ взаимосвязи MPV и объема кровопотери. При оценке связи объема кровопотери и MPV установлена слабая обратная связь (p = 0,231), различия показателей статистически незначимы. Также при оценке связи объема кровопотери и PDW установлена слабой тесноты обратная связь (p = 0,121). И, кроме этого, при оценке связи объема кровопотери и P-LCR установлена слабая обратная связь (p = 0,205), различия показателей статистически незначимы.

Однако при оценке связи объема кровопотери (% от ОЦК) и тромбокрита установлена заметной тесноты обратная связь. Наблюдаемая зависимость объема кровопотери (% от ОЦК) от тромбокрита описывается уравнением парной линейной регрессии (рис. 1):

$$Y_{\text{% кровопотери от ОЦК}} = -84{,}148 \times X_{\text{тромбокрит}} + 36{,}386.$$

При увеличении тромбокрита на 0,1 % следует ожидать уменьшение объема кровопотери на 8,415 % от ОЦК. Полученная модель объясняет 40,4 % наблюдаемой дисперсии.

гов; Федерация анестезиологов и реаниматологов. М., 2018. 76 с. URL: https://clck.ru/37LcCU (дата обращения: 09.05.2022) ; Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения : клинические рекомендации / Рос. о-во акушеров-гинекологов ; Ассоц. анестезиологов-реаниматологов ; Ассоц. акушер. анестезиологов-реаниматологов. М., 2021. 106 с. URL: https://clck.ru/37LcNN (дата обращения: 09.05.2022).



а *б*

Рис. 1. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость объема кровопотери (% от ОЦК) от уровня тромбоцитов (*а*) и тромбокрита (*б*)

Далее приведены данные оценки связи между показателями коагулограммы и объема кровопотери. При оценке связи объема кровопотери (% от ОЦК) и протромбинового времени установлена сильная прямая связь (p = 0,00006). Наблюдаемая зависимость объема кровопотери от протромбинового времени описывается уравнением парной линейной регрессии (рис. 2):

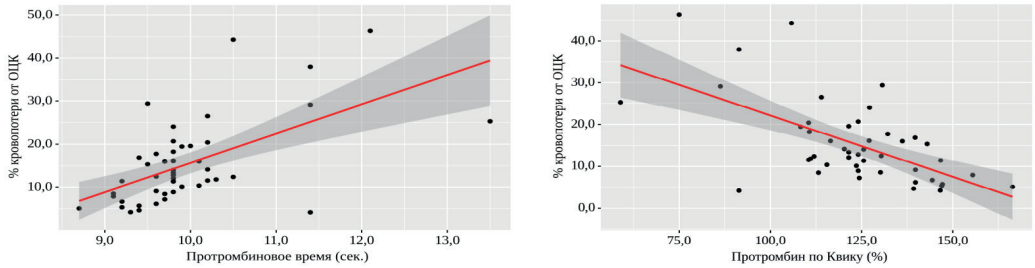
$$Y_{\text{\% кровопотери от ОЦК}} = 6{,}793 \times X_{\text{Протромбиновое время}} - 52{,}278.$$

При увеличении протромбинового времени на 1 с. следует ожидать увеличение объема кровопотери на 6,793 % от ОЦК. Полученная модель объясняет 33,7 % наблюдаемой дисперсии объема кровопотери.

При оценке связи объема кровопотери (% от ОЦК) и протромбина по Квику установлена заметной тесноты обратная связь (p = 0,00013). Наблюдаемая зависимость объема кровопотери (% от ОЦК) от протромбина по Квику описывается уравнением парной линейной регрессии (рис. 2):

$$Y_{\text{\% кровопотери от ОЦК}} = -0{,}293 \times X_{\text{протромбин по Квику}} + 51{,}477.$$

При увеличении протромбина по Квику на 1 % следует ожидать уменьшение объема кровопотери на 0,293 % от ОЦК. Полученная модель объясняет 37,3 % наблюдаемой дисперсии.



а *б*

Рис. 2. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость объема кровопотери (% от ОЦК) от протромбинового времени (*а*) и протромбина по Квику (*б*)

При анализе связи объема кровопотери (% от ОЦК) и МНО установлена сильная прямая связь (p = 0,00025). Наблюдаемая зависимость объема кровопотери (% от ОЦК) от МНО описывается уравнением парной линейной регрессии (рис. 3):

$$Y_{\text{\% кровопотери от ОЦК}} = 76{,}692 \times X_{\text{МНО}} - 54{,}373.$$

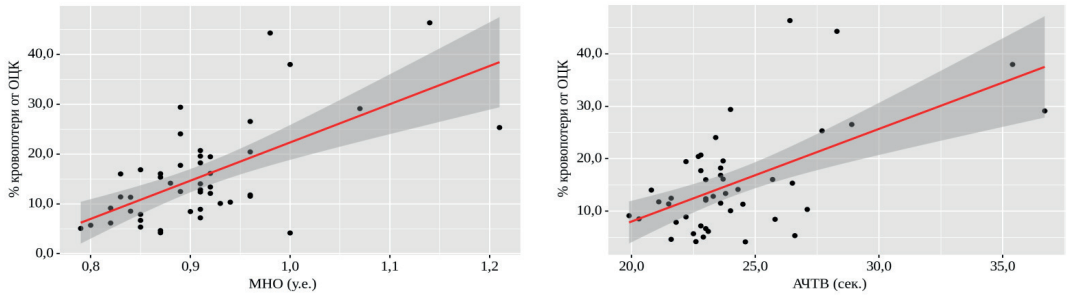
При увеличении МНО на 0,1 у. е. следует ожидать увеличение объема кровопотери на 7,669 % от ОЦК. Полученная модель объясняет 39,0 % наблюдаемой дисперсии объема кровопотери.

При оценке связи объема кровопотери (% от ОЦК) и тромбинового времени связь отсутствовала (p = 0,79); при оценке связи объема кровопотери (% от ОЦК) и фибриногена установлена слабой тесноты обратная связь (p = 0,07), различия показателей статистически незначимы.

При выполнении оценки связи объема кровопотери и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) установлена умеренная прямая связь (p = 0,00438). Наблюдаемая зависимость объема кровопотери от АЧТВ описывается уравнением парной линейной регрессии (рис. 3):

$$Y_{\text{\% кровопотери от ОЦК}} = 1{,}764 \times X_{\text{АЧТВ}} - 27{,}248.$$

При увеличении АЧТВ на 1 с. следует ожидать увеличение объема кровопотери (% от ОЦК) на 1,764. Полученная модель объясняет 34,0 % наблюдаемой дисперсии объема кровопотери.



а *б*

Рис. 3. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость объема кровопотери (% от ОЦК) от МНО (*а*) и АЧТВ (*б*)

Обсуждение

Несмотря на успехи последних лет в области поиска предикторов критических состояний в акушерстве, в т. ч. касательно прогноза преждевременной отслойки плаценты, остается актуальным поиск факторов риска возникновения и тяжелого течения ПОНРП. В мировой литературе представлены убедительные данные в части этиологии преждевременной отслойки плаценты [9–12, 15–20], однако в проекте клинических рекомендаций непосредственная причина ПОНРП указана как неизвестная[1].

Предыдущие исследования места параметров гемостаза в этиологии и патогенезе касались непосредственно возникновения ПОНРП [15, 16, 18, 19] или потребности в объеме трансфузии [20]. В проведенном нами исследовании затрагивается вопрос прогнозирования объема кровопотери как основного звена патогенеза гемодинамических и коагулопатических нарушений, приводящих к серьезным последствиям, в целях оптимизации протоколов действия при оказании медицинской помощи, столкновении с таким осложнением беременности и родов. Определение тесноты связи между исследуемыми параметрами и объемом кровопотери при преждевременной отслойке плаценты и вычисление формул парной регрессии с доверительным интервалом позволяет нам говорить о высокой прогностической ценности этих показателей. Результаты исследования могут быть использованы в построении алгоритма принятия решений и врачебной тактике мультидисциплинарной бригады во время оказания помощи пациентке с преждевременной отслойкой плаценты. Разумеется, требуется дальнейшее проведение исследований в этом направлении с привлечением большей выборки для построения универсальной формулы прогноза объема кровотечения при ПОНРП с включением прочих предикторов.

Заключение

На основе анализа дородовых лабораторных показателей системы гемостаза расширены возможности прогнозирования массивного акушерского кровотечения, обусловленного преждевременной отслойкой плаценты. Высокую прогностическую значимость показали уровень тромбоцитов (p = 0,00023), тромбокрит, протромбиновое время (p = 0,00006), протромбин по Квику (p = 0,00013), МНО (p = 0,00025), АЧТВ (p = 0,00438). Показали слабую прогностическую значимость в векторе объема акушерской кровопотери при преждевременной отслойке плаценты: MPV (p = 0,231), PDW (p = 0,121), P-LCR (p = 0,205), тромбиновое время (p = 0,79), значение фибриногена (p = 0,07).

[1] Преждевременная отслойка плаценты : проект клинических рекомендаций. 2021.

Список источников | References

1. Rudakova IS, Shifman EM, Gumenyuk EG, Tikhova GP. Premature placental abruption. Epidemiology, risk factors. Systematic review. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(3):118–133. DOI: https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-3-118-133.
2. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A, et al. Care of women with obesity in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(3):e62–e106. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.15386.
3. Ananth CV, Hansen AV, Williams MA, Nybo Andersen AM. Cardiovascular disease in relation to placental abruption: a population-based cohort study from Denmark. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2017;31 (3):209–218. DOI: https://doi.org/10.1111/ppe.12347.
4. Ananth CV, Hansen AV, Elkind MSV, Williams MA, Rich-Edwards JW, Nybo Andersen AM. Cerebrovascular disease after placental abruption: A population-based prospective cohort study. *Neurology*. 2019;93(12):e1148–e1158. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008122.
5. Riihimäki O, Tikkanen M, Melin J, Andersson S, Metsäranta M, Nuutila M, et al. Subsequent risk of cancer among women with a history of placental abruption. *Acta Oncologica*. 2019;58(1):52–56. DOI: https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1512155.
6. Riihimäki O, Paavonen J, Luukkaala T, Gissler M, Metsäranta M, Andersson S, et al. Mortality and causes of death among women with a history of placental abruption. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(11):1315–1321. DOI: https://doi.org/10.1111/aogs.13212.
7. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: A systematic review. *American Journal of Perinatology*. 2017;34(10):935. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0037-1599149.
8. Mukherjee S, Bawa AK, Sharma S, Nandanwar YS, Gadam M. Retrospective study of risk factors and maternal and fetal outcome in patients with abruption placentae. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*. 2014;5 (2):425. DOI: https://doi.org/10.4103/0976-9668.136217.
9. Medvedeva IN, Svyatchenko KS. Abruptio placentae: To minimize the risk. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10 (3):29–34. DOI: https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.2.029-034.
10. Marochko TYu, Surina MN, Selezneva DK, Khapacheva SY. Risk factors for premature detachment of a normally located placenta. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(3):42–45. EDN: https://elibrary.ru/zigrif.
11. Pakhomova ZhE, Komilova MS. The main links in the mechanism of pathogenesis of premature detachment of a normally located placenta. *Issues of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015;14(6):46–53. EDN: https://elibrary.ru/vlfsat.
12. Ananth CV, Kinzler WL. Acute placental abruption: Pathophysiology, clinical features, diagnosis, and consequences. Available from: https://clck.ru/39CUZf [Accessed 10 September 2022].
13. Frolova NI, Belokrinitskaya TE. A model for predicting premature detachment of a normally located placenta in patients with an initially low degree of obstetric risk. *Gynecology*. 2020;22(4):6–10. DOI: https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200150.
14. Anokhova LI, Belokrinitskaya TE, Smolyakov YN, Pateyuk AV. The model of forecasting premature detachment of normally located placenta at incomplete pregnancy. *Siberian Medical Review*. 2018;(3):80–87. DOI: https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-80-87.
15. Arlier S, Adiguzel C, Yilmaz ES, Seyfettinoglu S, Helvacioglu C, Ekin GU, et al. The role of mean platelet volume and platelet distribution width in the prediction of placental abruption. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(7):950–953. DOI: https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1174834.
16. Su J, Yang Y, Cao Y, Yin Z. The predictive value of pre-delivery laboratory test results for the severity of placental abruption and pregnancy outcome. *Placenta*. 2021;103:220–225. DOI: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.10.006.
17. Zhang XQ, Craven C, Nelson L, Varner MW, Ward KJ. Placental abruption is more frequent in women with the angiotensinogen Thr235 mutation. *Placenta*. 2007;28(7):616–619. DOI: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.09.011.
18. Vintzileos AM, Ananth CV. First trimester prediction of ischemic placental disease. *Seminars in Perinatology*. 2014;38(3):159–166. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.006.
19. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011;20(2):135–141. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2010.12.002.
20. Wang L, Matsunaga S, Mikami Y, Takai Y, Terui K, Seki H. Pre-delivery fibrinogen predicts adverse maternal or neonatal outcomes in patients with placental abruption. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42(7):796–802. DOI: https://doi.org/10.1111/jog.12988.
21. Pasman NM, Chumanova OV. The role of thrombophilia in the premature detachment of a normally located placenta. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):29–34. DOI: https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034.
22. Moore A, Enquobahrie DA, Sanchez SE, Ananth CV, Pacora PN, Williams MA. A genome-wide association study of variations in maternal cardiometabolic genes and risk of placental abruption. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. 2012;3(4):305. PMCID: PMC3508543.

23. Kovac M, Mitic G, Mikovic Z, Mandic V, Miljic P, Mitrovic M, et al. The influence of specific mutations in the AT gene (SERPINC1) on the type of pregnancy related complications. *Thrombosis Research*. 2019;173:12–19. DOI: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.006.
24. Denis M, Enquobahrie DA, Tadesse MG, Gelaye B, Sanchez SE, Salazar M, et al. Placental genome and maternal-placental genetic interactions: a genome-wide and candidate gene association study of placental abruption. *PloS ONE*. 2014;9(12): e116346. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116346.
25. Workalemahu T, Enquobahrie DA, Gelaye B, Thornton TA, Tekola-Ayele F, Sanchez SE, et al. Abruptio placentae risk and genetic variations in mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation: replication of a candidate gene association study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;219(6):617.e1–617.e17. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.042.
26. Jankovic-Karasoulos T, Furness DL, Leemaqz SY, Dekker GA, Grzeskowiak LE, Grieger JA, et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes. *Maternal & Child Nutrition*. 2021;17(1): e13064. DOI: https://doi.org/10.1111/mcn.13064.

Информация об авторах

Владимир Артурович Багиянц ✉ — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; аспирант, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.
E-mail: akusher-bagiyants@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8201-3777

Наталья Маратовна Миляева — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; доцент, Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия.
E-mail: soneta64@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1190-0552

Александр Вениаминович Куликов — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; профессор, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.
E-mail: kulikov1905@ya.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7768-4514

Владислав Викторович Ковалев — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: vvkovalev55@gmail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8640-8418

Information about the authors

Vladimir A. Bagiyants ✉ — Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Postgraduate Student, Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: akusher-bagiyants@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8201-3777

Natalja M. Milyaeva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Associate Professor, City Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: soneta64@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1190-0552

Aleksandr V. Kulikov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Professor, Sverdlovsk Regional Children Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: kulikov1905@ya.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7768-4514

Vladislav V. Kovalev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: vvkovalev55@gmail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8640-8418

Рукопись получена: 22.09.2023. Одобрена после рецензирования: 18.09.2023. Принята к публикации: 22.12.2023.
Received: 22.09.2023. Revised: 18.09.2023. Accepted: 22.12.2023.

УДК 616.31-089.843
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-12-23
https://elibrary.ru/HPNCRV

Сравнительный анализ метода остеоденсификации и стандартного протокола подготовки имплантационного ложа в кости низкой плотности

Эдуард Артурович Левонян[1]✉, **Вардитер Агабековна Бадалян**[1,2]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[2] Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия

✉ Ledward96@mail.ru

Аннотация

Введение. Метод дентальной имплантации становится все более популярным у пациентов, которым требуется проведение тотальной стоматологической реабилитации. Пациенты отмечают, что с учетом активной социальной составляющей жизни более благоприятным вариантом лечения является возможность проведения немедленной нагрузки с опорой на дентальные имплантаты. Кость низкой плотности, часто встречающаяся на верхней челюсти, нередко представляет сложности для клиницистов с точки зрения достижения успешных значений первичной стабильности имплантатов для проведения предсказуемой немедленной нагрузки.

Цель работы — повышение эффективности лечения пациентов, которым требуется проведение дентальной имплантации в области альвеолярного отростка верхней челюсти.

Материалы и методы. Нами было пролечено 27 пациентов в возрасте от 27 до 66 лет с отсутствующими зубами в области альвеолярного отростка верхней челюсти. Все пациенты методом случайной выборки были распределены на 2 группы. Препарирование ложа перед установкой имплантатов проводили: в 1-й группе с помощью стандартных фрез из хирургического набора (13 человек), во 2-й группе с помощью боров Densah в режиме остеоденсификации (14 человек). Всем пациентам были установлены дентальные имплантаты системы Astra Tech диаметром 4 мм, длиной 9 мм. Непосредственно после установки имплантатов были получены данные частотно-резонансного анализа стабильности имплантата и крутящего момента. Помимо этого, было проведено сравнение времени операции. Через 6 месяцев проводилось повторное измерение значений коэффициента стабильности имплантатов.

Результаты. Анализ показал более высокие значения первичной стабильности имплантатов (крутящий момент (КМ) и коэффициент стабильности имплантатов (КСИ) во время операции) при проведении подготовки имплантационного ложа методом остеоденсификации (КМ — (45,0±5,8), КСИ (71,8±2,9)), в сравнении со стандартной техникой (КМ — (27,7±3,8), КСИ — (62,8±3,2)); $p < 0,05$.

Обсуждение. Остеоденсификация способствует уплотнению мягкой кости, находящейся в непосредственном контакте с имплантатом, что, в свою очередь, приводит к более высокой степени первичной стабильности, чем при стандартном протоколе подготовки имплантационного ложа, благодаря физическому взаимодействию (большему контакту) между костью и имплантатом.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать метод остеоденсификации как перспективный для повышения эффективности имплантологического лечения пациентов.

Ключевые слова: имплантация, остеоденсификация, первичная стабильность имплантатов, имплантационное ложе, кость низкой плотности, верхняя челюсть

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, проведено в соответствии с Конституцией и Гражданским кодексом РФ, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (версия от октября 2008 г. с поправками), а также федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (с изменениями и дополнениями), приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 г. № 266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации».

Информированное согласие. Всеми участниками подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Левонян Э. А., Бадалян В. А. Сравнительный анализ метода остеоденсификации и стандартного протокола подготовки имплантационного ложа в кости низкой плотности // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 12–23. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-12-23. EDN: https://elibrary.ru/HPNCRV.

Comparative Analysis of Osseodensification and Standard Implant Site Preparation Techniques in Low Density Bone

Eduard A. Levonian [1*], Varditer A. Badalyan [1,2]

[1] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[2] Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

✉ Ledward96@mail.ru

Abstract

Introduction. Dental implantation is getting more popular with patients who require total dental rehabilitation. Patients note that possibility of immediate loading based on dental implants is more favorable treatment option due to active social life. Low bone density, often occurred in the maxilla, frequently presents challenges for clinicians to achieve successful implant primary stability for predictable immediate loading.

The aim of our study was to increase the efficiency of treatment of patients who require dental implantation in the maxilla.

Materials and methods. Twenty-seven patients aged from 27 to 66 years with missing teeth in the alveolar process of maxilla were treated. All patients in this randomized clinical trial were divided into two groups. We used two methods for implant site preparation: the standard technique according to manufacturer's recommendations in the first group (n = 13) and the Osseodensification technique via Densah drills (n = 14) in the second. All patients were treated by Astra Tech dental implants with the same dimensions (diameter 4 mm, length 9 mm). Immediately after implant placement the data of the frequency-resonance analysis of the implant stability and insertion torque were installed and obtained. Furthermore, a comparison of the operation time was carried out. Clinical evaluation and patient appreciation of pain, edema and hyperemia of the mucosa were evaluated using a questionnaire at 1, 3, 5 and 7 days after surgery. The measurement of the values of the stability quotient of the implants was repeated and carried out after six months.

Results. Higher values of implant primary stability (insertion torque and implant stability quotient during surgery) were showed in the osseodensification group (IT — (45,0±5,8), ISQ — (71,8±2,9)) in comparison with standard technique (IT — (27,7±3,8), ISQ — (62,8±3,2)); $p < 0,05$.

Discussion. Osseodensification technique promotes compaction of a low density bone in direct contact with the implant, which leads to higher implant primary stability due to the physical interaction between bone and implant.

Conclusion. The obtained results allow us to consider that the osseodensification method is progressive for improving the effectiveness of implantological treatment on maxilla.

Keywords: implantation, osseodensification, implant primary stability, implant bed, low density bone, maxilla

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The clinical study was approved by the Local Ethics Committee of the Sechenov University, conducted in accordance with the Constitution and Civil Code of the Russian Federation, the Helsinki Declaration of the World Health Association (released at October 2008 as amended), as well as Federal Law released at November 21, 2011 No. 323 "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation" (with amendments and additions), by order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003 No. 266 "On approval of the Rules of Clinical Practice in the Russian Federation."

Informed consent. All participants signed informed consent to participate in the study.

For citation: Levonian EA, Badalyan VA. Comparative analysis of osseodensification and standard implant site preparation techniques in low density bone. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):12–23. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-12-23. EDN: https://elibrary.ru/HPNCRV.

© Левонян Э. А., Бадалян В. А., 2024
© Levonian E. A., Badalyan V. A., 2024

Введение

Популярность дентальной имплантации растет с каждым годом, следствием чего является повышение интереса исследователей к изучению механизмов интеграции имплантата в костной ткани [1]. Традиционно наиболее благоприятным способом интеграции считается остеоинтеграция (от *др.-греч.* ὀστέον — кость и *лат.* integrare — восстанавливать). Основоположник дентальной имплантологии П.-И. Бранемарк (*англ.* P.-I. Brånemark) определил ее как «очевидное прямое (непосредственное) прикрепление или присоединение живой костной ткани к поверхности имплантата без внедрения прослойки соединительной ткани». Ее достижение является необходимым условием успешности протезирования с опорой на дентальные имплантаты в долгосрочной перспективе [2].

Одним из главных факторов для достижения остеоинтеграции является стабильность дентальных имплантатов, под которой понимают отсутствие клинической подвижности последних. Измерение показателей стабильности имплантатов при установке и в процессе заживления необходимо для мониторинга процесса остеоинтеграции. Это также позволяет провести планирование протокола нагрузки и оценку различных условий остеоинтеграции со стороны имплантата и окружающей кости [3]. Степень стабильности дентального имплантата может быть оценена по значениям крутящего момента (КМ) и показателям коэффициента стабильности имплантата (КСИ; *англ.* Implant Stability Quotient, ISQ) [4].

Различают первичную и вторичную стабильность. Первичная стабильность дентальных имплантатов при их установке представляет собой биомеханическое взаимодействие кости с имплантатом. Она зависит от качества и количества кости (наличие кортикального слоя), макродизайна имплантата (форма, длина, диаметр и наличие резьбы), а также используемой техники остеотомии (соотношение между диаметром имплантата и сформированным ложем) [5].

В период остеоинтеграции достаточная первичная стабильность влияет на жесткость, прочность положения имплантата в кости и предотвращает его перемещение [3]. Первичную стабильность можно считать достаточной, когда микроподвижность имплантата меньше 50–150 μm. Микроподвижность выше этого уровня вызывает резорбцию кости и фиброзную инкапсуляцию вокруг имплантата, что с большей долей вероятности может привести к отторжению имплантата, а не к его остеоинтеграции [6, 7].

Как было ранее отмечено, клиническую оценку степени стабильности дентального имплантата можно провести по значениям крутящего момента (КМ) с использованием хирургических наконечников и показателям коэффициента стабильности имплантата (КСИ; *англ.* ISQ) с использованием частотно-резонансного анализа (диапазон от 1 до 100) [4, 6, 8–10].

На 5-й Консенсусной конференции, проведенной в 2014 г. под эгидой Международного сообщества имплантологов (*англ.* International Team for Implantology, ITI), были подведены итоги результатов многолетних исследований. На их основе были составлены протоколы и клинические рекомендации по нагрузке имплантатов. При этом значения крутящего момента выше 35 Н/см и (или) коэффициента стабильности имплантата выше 68 ISQ определены приемлемыми для предсказуемой остеоинтеграции и более ранней нагрузки [10, 11].

М. Чен и др. (*англ.* M. Chen et al.) было проведено ретроспективное исследование (2019), в ходе которого проанализированы показатели коэффициента стабильности у пациентов, проходивших лечение в срок с 1998 по 2014 г. В исследование вошли 173 участника (65 мужчин и 108 женщин

возрастом от 21 до 85 лет) и 383 имплантата. Выявлено, что из 21 потерянного имплантата 20 были дезинтегрированы в течение первого года после нагрузки, а 1 — через 10 лет после нагрузки. Общая выживаемость составила 95 % за 10-летний период наблюдения. У потерянных имплантатов были более низкие показатели ISQ ((52,30±7,03) — в момент установки имплантата, (52,5±4,2) — при втором хирургическом этапе имплантации, установке формирователя десневой манжеты), в сравнении с «выжившими» имплантатами ((63,00±10,74) — при имплантации, (62,3±8,3) — при втором этапе); при этом выявлена статистически значимая разница между указанными группами ($p < 0,05$). Авторы представленного исследования отметили, что средние значения коэффициента стабильности имплантатов на нижней челюсти (71,4±11,7) оказались выше, чем на верхней (57,60±6,84). Это подтверждает важность плотности костной ткани в достижении успешной остеоинтеграции [12].

Метод дентальной имплантации становится все более популярным у пациентов, которым требуется проведение тотальной стоматологической реабилитации. Пациенты отмечают, что с учетом активной социальной составляющей жизни более благоприятным вариантом лечения является возможность проведения немедленной нагрузки с опорой на дентальные имплантаты [13].

Плотность кости в области планируемой имплантации определяет механические свойства костного ложа. Например, кость низкой плотности типа D3 и D4 по классификации Лекольма и Зарба (*англ.* Lekholm and Zarb) 1985 г. часто встречается на верхней челюсти и нередко подвергается выраженной атрофии, что может привести к сложностям при необходимости проведения немедленной нагрузки с опорой на дентальные имплантаты [14].

С разработкой в 2014 г. доктором С. Хуваисом (*англ.* S. Huwais) универсального набора боров Densah (рис. 1) расширились возможности стоматологов-хирургов. Технология бора Densah основана на методике подготовки кости, которая называется остеоденсификацией. В отличие от традиционного протокола сверления, применяемого в стоматологии, при остеоденсификации костная ткань не вырезается. Вместо этого она уплотняется и одновременно подвергается аутотрансплантации в направлениях, расширяющихся кнаружи от остеотомии [15].

Рис. 1. Фреза диаметром 3,3 мм из универсального набора Densah

Цель работы — повышение эффективности лечения пациентов, которым требуется проведение дентальной имплантации в области альвеолярного отростка верхней челюсти.

Материалы и методы

Характеристика обследованных пациентов и распределение по группам

В исследование вошли 27 пациентов (10 мужчин (37 %) и 17 женщин (63 %)) с отсроченной имплантацией (прошло не менее 3 месяцев с момента удаления зуба) в кости низкой плотности (D3, D4 по К. Э. Мишу (*англ.* K. E. Misch)) без необходимости проведения костно-пластических операций по коррекции высоты гребня (высота по данным конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) — от 9 мм).

Все пациенты были распределены на 3 возрастные группы согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

1) 8 пациентов (29,6 %) — 25–44 лет;
2) 15 пациентов (55,6 %) — 45–59 лет;
3) 4 пациента (14,8 %) — 60–75 лет.

Для проведения исследования пациенты были распределены на две группы методом случайной выборки (путем вскрытия конверта с одним из методов лечения перед операцией) и имели равную возможность получить лечение любым из исследуемых методов. В контрольную группу (I) было включено 13 человек (48,1 %), использовались стандартные фрезы (рис. 2).

Рис. 2. Фреза из хирургического набора от имплантационной системы Astra Tech TX (Dentsply Sirona, Швеция)[1]

В тестовой группе (II) использовались боры Densah (Versah, США) в режиме остеоденсификации (ОД), всего таким методом прооперировали 14 человек (51,9 %). Количество пациентов по гендерному и возрастному признаку в обеих группах исследования было сопоставимо. В табл. 1 указано распределение пациентов по группам в зависимости от области проведенной имплантации.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам в зависимости от области проведенной имплантации

Область имплантации	I группа	II группа
Центральный резец	2	1
Латеральный резец	0	0
Клык	0	0
Первый премоляр	2	3
Второй премоляр	4	5
Первый моляр	3	3
Второй моляр	2	2
Всего	13	14

Всем пациентам была выполнена конусно-лучевая компьютерная томография в рентгенологическом отделении Центрального научно-исследовательского института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (ЦНИИС и ЧЛХ).

Рентгенологическое обследование

В рентгенологическом отделении КЛКТ проводили на аппарате Planmeca ProMax 3D (Planmeca Oy, Финляндия) с мощностью источника излучения 50–90 кВ, 1–14 мА и размером фокального пятна 0,5×0,5 мм, по IEC 6036. Это позволяло оценить общее состояние зубочелюстной системы и состояние костной ткани в области последующей имплантации.

Проведено измерение параметров альвеолярного гребня в области планируемой имплантации. При выраженной атрофии кости (менее 5 мм по ширине и (или) менее 9 мм по высоте до дна верхнечелюстного синуса) пациенты не включались в исследование. В исследование также не включались пациенты со средними показателями денситометрии более 350 единиц Хаунсфилд (*англ.* Hounsfield Unit, HU).

Хирургический этап лечения

Пациентам была назначена профилактическая доза антибиотика (875 мг амоксициллина + 125 мг клавулановой кислоты, LEK d. d., Slovenia) за 1 час до начала операции. Также до операции было получено информированное добровольное согласие. Перед началом вмешательства проводили обработку полости рта водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05 % в течение 1 минуты.

Лечение проводили согласно стандартному операционному протоколу под местной анестезией с использованием препаратов на основе артикаина 4 % с эпинефрином («Ультракаин Д-С форте», Sanofi-Aventis).

Далее в послеоперационном периоде назначались нестероидные противовоспалительные препараты («Кетанов» в таблетках, в дозе 10 мг в сутки), антисептические ротовые ванночки (водный раствор хлоргексидина биглюконата 0,05 % по 1 минуте 3 раза в день). Помимо этого, было рекомендовано продолжение профилактического приема антибактериальных препаратов амоксициллина

[1] Система имплантатов Astra Tech Implant System® : Каталог продукции : OsseoSpeed® TX. Dentsply Sirona. C. 38. URL: https://clck.ru/37rhPz (дата обращения: 19.01.2024).

(клавулановой кислоты) каждые 8 часов в течение 5 дней. Для профилактики развития отека было назначено местное наложение холода.

Всем пациентам в послеоперационном периоде было рекомендовано: ограничение физических нагрузок на весь курс лечения; уход за раневой поверхностью; исключение любых тепловых и разогревающих процедур (бани, сауны, солнечные ванны, компрессы и массаж); ограничение водных процедур (ванна, бассейн).

Всем пациентам были установлены дентальные имплантаты одного размера и системы — Astra Tech TX (Dentsply Sirona, Швеция) диаметром 4,0 S и длиной 9 мм. Контроль за состоянием пациентов проводился путем клинического наблюдения на 7–10 сутки и через 6 месяцев после операции. Фиксировалось время начала и конца операции для сравнения продолжительности вмешательства.

Отсроченная имплантация с применением стандартных фрез

При помощи лезвия № 15 с (Apexmed International B. V., Нидерланды) проводили разрез по середине гребня альвеолярного отростка в области отсутствующего зуба. Лезвие располагалось перпендикулярно поверхности слизистой. Далее отслаивали слизисто-надкостничный лоскут. Согласно протоколу (рис. 3), предложенному производителем (Dentsply Sirona), при препарировании имплантационного ложа в кости низкой плотности последовательно проводилась остеотомия на заданную глубину (9 мм) при помощи направляющего сверла Guide Drill (в пределах кортикальной кости), пилотного сверла диаметром 2,0 мм, фрезы 3,2 мм и препарирования только в пределах кортикальной кости фрезой диаметром 3,7 мм.

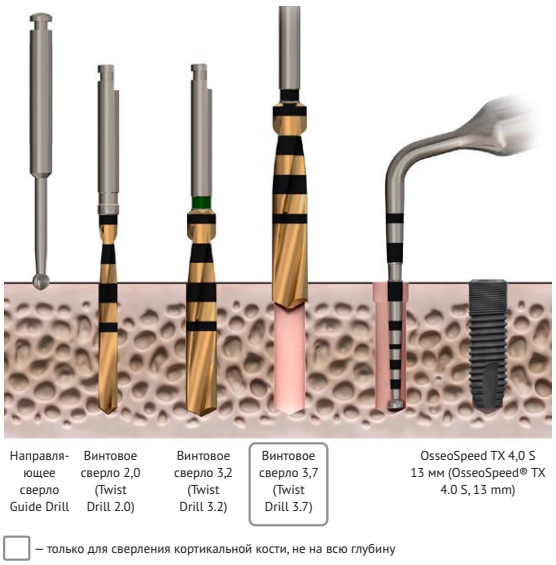


Рис. 3. Протокол сверления при кости низкой плотности, предложен производителем используемых имплантатов[1]

При работе использовали физиодиспенсер (W&H Dental Werkburmoos GmbH, Австрия) в режиме вращения по часовой стрелке, скорость 600–1 200 об/мин при обильном орошении физиологическим раствором. В сформированное ложе устанавливался дентальный имплантат системы Astra Tech TX 4,0 S, 9 мм. Фиксировалось значение крутящего момента. Далее в исследуемый имплантат устанавливали штифт MulTipreg № 38 (Integration Diagnostica, Швеция) и определяли параметры резонансно-частотного анализа на аппарате Penguin RFA (Швеция) не менее двух раз в мезио-дистальном и вестибуло-оральном направлениях, регистрировалось наименьшее из значений.

[1] Astra Tech Implant System® : Руководство по проведению хирургических процедур : OsseoSpeed® TX. Dentsply Sirona. С. 8. URL: https://clck.ru/37pBFP (дата обращения: 19.01.2024).

На следующем этапе устанавливали формирователь десны, соответствующий области установки имплантата. Затем рана ушивалась. Материал для ушивания раны — Monosyn 5/0 (B. Braun, Германия). Снятие швов осуществляли на 7–10 сутки.

Показанием к проведению метода немедленной нагрузки имплантатов и раннего временного протезирования являлось наличие дефектов зубных рядов, входящих в линию улыбки пациента, и показатели крутящего момента не менее 32 Н/см и не менее 68 ISQ при проведении резонансно-частотного анализа.

Отсроченная имплантация с применением метода остеоденсификации

При помощи лезвия № 15 с (Apexmed International B. V., Нидерланды) проводили разрез по середине гребня альвеолярного отростка в области отсутствующего зуба. Лезвие располагалось перпендикулярно поверхности слизистой. Далее отслаивали слизисто-надкостничный лоскут. Согласно протоколу (рис. 4), предложенному производителем боров (Versah), при препарировании имплантационного ложа в кости низкой плотности, последовательно проводилась остеотомия на заданную глубину (9 мм) при помощи пилотного сверла, фрез 2,3 мм, 3,3 мм, завершалось препарирование фрезой 3,5 мм.

Astra Tech™			OsseoSpeed™ TX						
			Soft Bone						
Geometry	Major Ø	Minor Ø	Pilot	Bur 1	Bur 2	Bur 3	Bur 4	Bur 5	Densah™ Bur Block Display
Straight	3.0	3.0	Pilot	VT1828 (2.3)	VS2228* (2.5)	—	—	—	
Straight	3.5	3.5	Pilot	VT1525 (2.0)	VT2535* (3.0)	—	—	—	
Straight	4.0	4.0	Pilot	VT1828 (2.3)	VT2838 (3.3)	VS3238* (3.5)	—	—	
Conical	4.5	3.5	Pilot	VT1525 (2.0)	VT2535 (3.0)	VT2838* (3.3)	—	—	
Conical	5.0	4.0	Pilot	VT1828 (2.3)	VT2838 (3.3)	VT3545* (4.0)	—	—	
Straight	5.0	5.0	Pilot	VT1828 (2.3)	VT2838 (3.3)	VT3848 (4.3)	VS4248* (4.5)	—	

Рис. 4. Протокол препарирования под имплантаты системы Astra Tech при помощи боров Densah® в кости низкой плотности, предложен производителем боров

При работе использовали физиодиспенсер (W&H Dental Werkburmoos GmbH, Австрия) в режиме вращения против часовой стрелки (режим остеоденсификации), скорость 800–1 500 об/мин при обильном орошении физиологическим раствором. В сформированное ложе устанавливался дентальный имплантат системы Astra Tech TX 4,0 S, 9 мм. Фиксировалось значение крутящего момента. Далее в исследуемый имплантат устанавливали штифт MulTipreg № 38 (Integration Diagnostica, Швеция) и определяли параметры резонансно-частотного анализа на аппарате Penguin RFA (Швеция) не менее двух раз в мезио-дистальном и вестибуло-оральном направлениях, регистрировалось наименьшее из значений.

На следующем этапе устанавливали формирователь десны, соответствующий области установки имплантата. Затем рана ушивалась. Материал для ушивания раны — Monosyn 5/0 (B. Braun, Германия). Снятие швов осуществляли на 7–10 сутки.

Показанием к проведению метода немедленной нагрузки имплантатов и раннего временного протезирования являлось наличие дефектов зубных рядов, входящих в линию улыбки пациента, и показатели крутящего момента не менее 32 Н/см и не менее 68 ISQ при проведении резонансно-частотного анализа.

Методы определения стабильности имплантата

Первичную степень стабильности дентальных имплантатов определяли с помощью торк-теста (определение крутящего момента) и аппарата Penguin RFA, который основан на принципе частотно-резонансного анализа.

Для определения значения крутящего момента (Н/см) использовали физиодиспенсер, с помощью которого проводилась установка дентального имплантата. Показатели фиксировали и далее переходили к бесконтактному методу оценки стабильности имплантата.

Частотно-резонансный анализ проводили непосредственно после операции имплантации в соответствии с протоколом производителя аппарата Penguin RFA.

Алгоритм проведения исследования был следующим:

1) штифт MulTipreg № 38, предназначенный для проведения частотно-резонансного анализа у имплантатов системы Astra tech и платформы Osseospeed TX 3,5–4,0 S, вставлялся в имплантат и вручную закручивался по резьбе до конечной фиксации без особых усилий (4–6 Н/см);
2) штифт MulTipreg активируется магнитным импульсом от измерительного зонда аппарата Penguin RFA и оказывает воздействие электромагнитным полем на имплантат и окружающую кость. Техника выполнения является бесконтактной;
3) результаты ответного сигнала отображались на дисплее аппарата Penguin RFA в виде значения КСИ в диапазоне от 1 до 99 единиц;
4) повторяли процедуру измерения под другим углом (90°). Связано это с тем, что, как правило, показатель ISQ одинаков во всех направлениях, если прочность соединения кость — имплантат одинакова вокруг всего имплантата, однако из-за различий в количестве и качестве кости значения ISQ могут также отличаться в разных направлениях;
5) регистрируется наименьший из показателей.

Степень стабильности дентальных имплантатов оценивалась непосредственно после их установки и через 6 месяцев по величине показателя ISQ: чем выше значение ISQ, тем выше стабильность. Оптимальным считается значение коэффициента стабильности имплантатов не менее 68 единиц.

Значение КСИ зависит от степени микроподвижности имплантата: имплантаты с низкими или уменьшающими значениями ISQ имеют более высокую вероятность дезинтеграции по сравнению с имплантатами с высокими или увеличивающимися значениями.

Минимальным пороговым значением для перехода к ортопедическому этапу лечения, фиксации коронки с опорой на дентальный имплантат брали значения ISQ не менее 68 единиц.

Статистический анализ

Обработку данных проводили при помощи программы SPSS Statistic 26.0 (IBM Statistic, США).

На первом этапе все количественные данные проверяли на подчинение нормальному закону распределения (НЗР). Так как объемы выборок были везде менее 50 человек, то для проверки на нормальность использовали критерий Шапиро — Уилка. При $p > 0,05$ выборки подчинялись НЗР, при $p < 0,05$ — не подчинялись НЗР.

Для описательной статистики количественных данных использовали средние значения со стандартным отклонением (M±SD), медианные значения с 25 % и 75 % квартилями (Me [Q_1; Q_3], а также минимальные и максимальные значения. Для сравнительного анализа независимых выборок применяли непараметрический критерий Манна — Уитни (поскольку не все выборки подчинялись НЗР), для зависимых выборок применяли критерий Уилкоксона. При $p > 0,05$ различия между группами считались статистически незначимыми, а при $p < 0,05$ — статистически значимыми.

Результаты

В табл. 2 указаны результаты сравнительного анализа исследуемых параметров.

Крутящий момент

В I группе, где использовалась стандартная техника, среднее значение (M±SD) КМ составило (27,7±3,8) Н/см; в группе остеоденсификации (II группа) достоверно ($p = 0,000$) выше — (45,0±5,8) Н/см.

Коэффициент стабильности имплантата

В I группе, где использовалась стандартная техника формирования имплантационного ложа, показатели коэффициента стабильности имплантатов во время операции были значительно ниже, чем во II группе, где применялся метод остеоденсификации, соответственно, (62,8±3,2) и (71,8±2,9), $p = 0,000$.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей КМ, КСИ во время операции, КСИ через 6 месяцев и продолжительности операций

Показатели		I группа 1	II группа	*p*
КМ	M±SD	27,7±3,8	45±5,8	0,0001*
	Me [Q_1; Q_3]	30 [25;30]	45 [40;50]	
	min–max	20–35	35–55	
КСИ во время операции	M±SD	62,8±3,2	71,8±2,9	0,0001*
	Me [Q_1; Q_3]	62 [61;66]	72 [69;75]	
	min–max	58–68	68–76	
КСИ через 6 месяцев	M±SD	77,2±4,0	77,3±3,0	0,943
	Me [Q_1; Q_3]	77 [75;80]	77 [75;80]	
	min–max	71–84	73–83	
Время	M±SD	26,8±2,3	25,8±1,8	0,302
	Me [Q_1; Q_3]	27 [25;28]	26 [24;27]	
	min–max	24–31	23–29	

Примечание: * — различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно *U*-критерию Манна — Уитни для независимых выборок.

При сравнении продолжительности операции и КСИ через 6 месяцев статистически значимая разница не выявлена ($p > 0,05$).

Обсуждение

В нашем исследовании мы сравнили две техники подготовки имплантационного ложа в кости типа D3–D4 по К. Э. Мишу, часто встречающейся в дистальных отделах верхней челюсти и вызывающей трудности для проведения немедленной нагрузки. Нами выявлено статистически значимое превосходство метода остеоденсификации в сравнении со стандартной техникой остеотомии в достижении высоких значений первичной стабильности имплантатов (КМ и КСИ), $p < 0,05$).

В 1981 г. доктор Т. Альбректссон (*англ.* T. Albrektsson), член команды П.-И. Бранемарка, заявил о существовании 6 факторов, влияющих на успешность остеоинтеграции: материал и конструкция имплантата, его поверхность, состояние кости, хирургическая техника и условия нагрузки имплантата. Однако из перечисленных факторов в течение последних 30 лет тщательно исследовались в основном методы обработки поверхности имплантата для достижения успешной остеоинтеграции, чего нельзя сказать об инструментах, применяемых при подготовке ложа под дентальный имплантат и непосредственно влияющих на хирургическую технику [16].

Как было ранее отмечено, при использовании метода остеоденсификации (формирование имплантационного ложа при помощи боров Densah против часовой стрелки) кость не вырезается, а уплотняется вдоль стенок и вершины остеотомии. Такие свойства боров Densah обусловлены специально разработанной конической формой: наличием большого количества площадок с большим отрицательным углом наклона, они действуют как нережущие кромки для увеличения плотности кости по мере расширения остеотомии. Эти боры имеют 4 или более площадки и желобки, которые плавно уплотняют кость. Боры Densah последовательно увеличиваются в диаметре в ходе хирургического вмешательства и предназначены для использования со стандартными хирургическими физиодиспенсерами. Они сохраняют и уплотняют кость при вращении против часовой стрелки с частотой 800–1 500 об/мин (режим уплотнения) и способны точно резать ее при вращении по часовой стрелке с частотой 800–1 500 об/мин (режим резания) [17].

Остеоденсификация способствует уплотнению мягкой кости, находящейся в непосредственном контакте с имплантатом, что, в свою очередь, приводит к более высокой степени первичной стабильности благодаря физическому взаимодействию (большему контакту) между костью и им-

плантатом. Уплотненная аутостружка на поверхности имплантата приводит к раннему формированию остеоидной ткани с остеонами, которые действуют как центры нуклеации для остеобластов на поверхности имплантата [18].

В исследовании 2016 г. проведено сравнение 20 гистологических препаратов, полученных через 2 месяца после имплантации; использовались стандартная техника и метод остеоденсификации. Дентальные имплантаты были установлены в гребень подвздошной кости овец. В I группе были установлены имплантаты диаметром 3,8 мм (изначальная ширина гребня 4–6 мм, при установке более широких имплантатов отмечались дегисценции). Во II — дентальные имплантаты диаметром 5,0 мм, что стало возможным благодаря способности расщеплять гребень борами Densah. Инициальная ширина гребня не отличалась от первой группы (4–6 мм). Длина имплантатов в обеих группах составляла 10 мм. Удалось вычислить, что использование метода остеоденсификации позволяет увеличить биомеханические показатели, в особенности плотность кости вокруг имплантата (индекс Bone Volume, %) на 30–40 %, обеспечивая сохранение и уплотнение костной ткани за счет ее компакции в процессе препарирования. Более высокий уровень стабильности имплантатов при использовании метода остеоденсификации подтверждается также сравнением значений крутящего момента при выкручивании ((172,70±16,07) Н/см^2 против (126,63±9,52) Н/см^2 при стандартной методике) [19].

Похожие результаты были получены Ю.-Т. Йе и др. (Y.-T. Yeh et al.) в 2021 г. [20].

Увеличение плотности кости вокруг имплантата на 30–40 % при использовании метода остеоденсификации при подготовке имплантационного ложа подтверждает теорию о том, что при использовании боров Densah против часовой стрелки на высоких скоростях (800–1 500 об/мин) кость не иссекается. Вместо этого костная масса уплотняется и одновременно подвергается аутотрансплантации в направлениях, расширяющихся к наружной части от остеотомии. Это, в свою очередь, объясняет значительное превосходство показателей первичной стабильности (крутящий момент и коэффициент стабильности имплантатов), выявленных в нашем исследовании, при сравнении со стандартной техникой формирования имплантационного ложа в кости низкой плотности.

Также проводились исследования со сравнением различных техник препарирования ложа под имплантаты с отличающимся макродизайном, в частности систем Astra TX (Dentsply Sirona) и Astra EV (Dentsply Sirona). Наилучшие показатели наблюдались при использовании метода остеоденсификации, в сравнении с протоколом, рекомендуемым производителем. При этом более активные имплантаты (Astra EV, Dentsply Sirona) показали более высокие результаты в обоих методах подготовки ложа [21].

Аналогичных результатов добились при сравнении этих методик и различных имплантатов системы Zimmer [22].

Полученные данные позволяют рассматривать метод остеоденсификации как перспективный для повышения эффективности лечения пациентов, которым требуется проведение имплантации в кости низкой плотности. Такая техника формирования имплантационного ложа позволяет повысить значение первичной стабильности имплантатов, установленных в атрофированных дистальных отделах альвеолярного отростка верхней челюсти. Как известно, эта область нередко вызывает сложности для достижения удовлетворительных значений первичной стабильности имплантатов и представляет особый интерес в вопросе немедленной нагрузки.

Заключение

Отмечено повышение эффективности имплантологического лечения пациентов в кости низкой плотности при помощи метода остеоденсификации в виде получения более высоких значений первичной стабильности имплантата (крутящий момент и коэффициент стабильности имплантата во время операции). Последняя, в свою очередь, влияет на успешность всего имплантологического лечения, возможность проведения немедленной нагрузки с опорой на дентальные имплантаты, столь важной для социальной составляющей жизни пациентов.

Список источников | References

1. Ivanov PV, Makarova NI, Bulkina NV, Zyulkina LA. Modern ideas on the osteointegration of dental implants (literature review). *Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences = Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2018;4(48):191–202. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.21685/2072-3032-2018-4-19.
2. Kulakov AA, Kasparov AS, Porfenchuk DA. Factors affecting osseointegration and the use of early functional loading to reduce the treatment time in dental implantation. *Stomatologiya*. 2019;4(98):107–115. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/stomat201998041107.
3. Shafiullah R, Hariharan R, Krishnan CS, Azhagarasan NS, Jayakrishnakumar S, Saravanakumar M. Influence of cortical layer and surgical techniques on the primary implant stability in low-density bone: An in vitro study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2021;22(2):146–151. DOI: https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3003.
4. Porfenchuk DA. Diagnostic and prognostic value of determining the stability of dental implants during early functional loading [dissertation of the Candidate of Sciences]. Moscow; 2020. 164 p. (In Russ.).
5. Monje A, Ravidà A, Wang HL, Helms JA, Brunski JB. Relationship Between Primary/Mechanical and Secondary / Biological Implant Stability. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2019;34(Suppl2019):s7–s23. DOI: https://doi.org/10.11607/jomi.19suppl.g1.
6. Bergamo ETP, Zahoui A, Barrera RB, Huwais S, Coelho PG, Karateew ED, Bonfante EA. Osseodensification effect on implants primary and secondary stability: Multicenter controlled clinical trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2021;23(3):317–328. DOI: https://doi.org/10.1111/cid.13007.
7. Ziebart J, Fan S, Schulze C, Kämmerer PW, Bader R, Jonitz-Heincke A. Effects of interfacial micromotions on vitality and differentiation of human osteoblasts. *Bone & Joint Research*. 2018;7(2):187–195. DOI: https://doi.org/10.1302/2046-3758.72.BJR-2017-0228.R1.
8. Kittur N, Oak R, Dekate D, Jadhav S, Dhatrak P. Dental implant stability and its measurements to improve osseointegration at the bone-implant interface: A review. *Materials Today: Proceedings*. 2021;43(2):1064–1070. DOI: https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.08.243.
9. Huang H, Wu G, Hunziker E. The clinical significance of implant stability quotient (ISQ) measurements: A literature review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2020;10(4):629–638. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.07.004.
10. Staedt H, Kämmerer PW, Goetze E, Thiem DGE, Al-Nawas B, Heimes D. Implant primary stability depending on protocol and insertion mode — an ex vivo study. *International Journal of Implant Dentistry*. 2020;6(1):49. DOI: https://doi.org/10.1186/s40729-020-00245-3.
11. Gallucci G, Benic GI, Eckert SE, Papaspyridakos P, Schimmel M, Schrott A, et al. Consensus statements and clinical recommendations for implant loading protocols. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2014;29(Suppl):287–290. DOI: https://doi.org/10.11607/jomi.2013.g4.
12. Chen MH, Lyons K, Tawse-Smith A, Ma S. Resonance Frequency Analysis in Assessing Implant Stability: A Retrospective Analysis. *The International Journal of Prosthodontics*. 2019;32(4):317–326. DOI: https://doi.org/10.11607/ijp.6057.
13. Chen J, Cai M, Yang J, Aldhohrah T, Wang Y. Immediate versus early or conventional loading dental implants with fixed prostheses: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2019;122(6):516–536. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.05.013.
14. El-Kholey KE, Elkomy A. Does the drilling technique for implant site preparation enhance implant success in low-density bone? A systematic review. *Implant Dentistry*. 2019;28(5):500–509. DOI: https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000917.
15. Padhye NM, Padhye AM, Bhatavadekar NB. Osseodensification — A systematic review and qualitative analysis of published literature. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2020;10(1):375–380. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.10.002.
16. Grishin PG, Kalinnikova EA, Savransky FZ, Chigarina SE, Khaikin MB. The influence of the macro- and microstructure of the implant surface on the processes of osseointegration and stabilization. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2020;(4):44–48. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10129.
17. Priyada C, Nayar BR. Concept of osseodensification — "To cut or to compress??" *Journal of the Society of Periodontists and Implantologists of Kerala*. 2019;11(1):14–18. Available from: https://clck.ru/37pBmW [Accessed 19 January 2024].
18. Mello-Machado RC, de Almeida Barros Mourão CF, Javid K, Ferreira HT, Montemezzi P, Calasans-Maia MD, et al. Clinical Assessment of dental implants placed in low-quality bone sites prepared for the healing chamber with osseodensification concept: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Applied Sciences*. 2021;11(2):640. DOI: https://doi.org/10.3390/app11020640.
19. Trisi P, Berardini M, Falco A, Podaliri Vulpiani M. New osseodensification implant site preparation method to increase bone density in low-density bone: in vivo evaluation in sheep. *Implant Dent*. 2016;25(1):24–31. DOI: https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000358.

20. Yeh YT, Chu TG, Blanchard SB, Hamada Y. Effects on ridge dimensions, bone density, and implant primary stability with osseodensification approach in implant osteotomy preparation. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implant*. 2021;36(3):474–484. DOI: https://doi.org/10.11607/jomi.8540.
21. Neiva R. Effects of osseodensification on Astra TX and EV implant systems. *Clinical Oral Implants Research*. 2018;29:444. DOI: https://doi.org/10.1111/clr.329_13358.
22. Alifarag AM, Lopez CD, Neiva RF, Tovar N, Witek L, Coelho PG. Atemporal osseointegration: Early biomechanical stability through osseodensification. *Journal of Orthopaedic Research*. 2018;36(9):2516–2523. DOI: https://doi.org/10.1002/jor.23893.

Информация об авторах

Эдуард Артурович Левонян ✉ — аспирант кафедры стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

E-mail: Ledward96@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1422-1862

Вардитер Агабековна Бадалян — доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии Института стоматологии имени Е. В. Боровского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ведущий научный сотрудник отделения клинической и экспериментальной имплантологии, Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия.

E-mail: krisdent@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3885-9358

Information about the authors

Eduard A. Levonian ✉ — Postgraduate Student of the Department of Dentistry of the E. V. Borovsky Institute of Dentistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

E-mail: Ledward96@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1422-1862

Varditer A. Badalyan — Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Dentistry of the E. V. Borovsky Institute of Dentistry, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; Leading Researcher of the Department of Clinical and Experimental Implantology, Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia.

E-mail: krisdent@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3885-9358

Рукопись получена: 17.07.2023. Одобрена после рецензирования: 16.10.2023. Принята к публикации: 22.12.2023.

Received: 17.07.2023. Revised: 15.06.2023. Accepted: 22.12.2023.

УДК 618.3:616-092.9
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-24-36
https://elibrary.ru/HTTLIN

Сравнение эффективности способов получения и введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани на экспериментальной модели донорской раны у обожженных

Никита Анатольевич Колошеин ✉, Максим Георгиевич Рябков, Марфа Николаевна Егорихина, Лидия Борисовна Тимофеева, Пётр Владимирович Перетягин, Игорь Юрьевич Арефьев

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

✉ n.koloshein@mail.ru

Аннотация

Введение. Оптимальный способ получения и введения стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани для лечения донорских ран у обожженных не определен.

Цель работы — сравнить эффективность стромально-васкулярной фракции жировой ткани в лечении донорских ран в зависимости от способа обработки (механического и ферментативного) и пути введения (подкожного, внутрикожного) в ткани.

Материал и методы. Крысы «Вистар» (n = 30) разделены на 2 исследуемые группы: в первой (фСВФ) применена ферментная обработка жировой ткани (n = 10), во второй (мСВФ) — механическая (n = 10). Еще 10 крыс использовались как группа доноров жировой ткани. Всем животным моделировали глубокий ожог, а через 4 дня формировали еще 2 донорские раны, забирая расщепленный дермотрансплантат: в одну из ран препарат вводили внутрикожно, в другую — подкожно. Через 14 суток оценивали площадь эпителизации, показатель микроциркуляции и микроструктуру кожи.

Результаты. Доля полностью эпителизированных донорских ран в группе фСВФ составила 85 %, в группе мСВФ — 55 % (p < 0,05). Показатель микроциркуляции достоверно сокращался при внутрикожном введении в группе фСВФ (p < 0,01), а при подкожном — в группе мСВФ (p < 0,05). По данным гистоморфометрии при внутрикожном введении фСВФ толщина эпидермиса и слоя грануляционной ткани меньше, чем в группе мСВФ (p < 0,01). При этом относительная плотность коллагеновых волокон в грануляционной ткани была значимо выше после введения фСВФ, чем после мСВФ (p < 0,01). Сравнение путей введения препарата показало: существенных различий при использовании фСВФ не выявлено; при использовании мСВФ предпочтителен подкожный путь введения, т. к. он сопровождался значимо меньшей толщиной грануляционной ткани (p < 0,01).

Заключение. Ферментативно обработанная стромально-васкулярная фракция жировой ткани имеет преимущества перед механически обработанной: эффективность фСВФ одинаково высока при внутрикожном и подкожном введении, что подтверждается структурой и кровообращением в новообразованной коже. При использовании мСВФ внутрикожное введение наименее эффективно, а подкожное сопровождается умеренно выраженной положительной динамикой в микроструктуре кожи донорских ран.

Ключевые слова: мало манипуляционные технологии, стромально-васкулярная фракция, донорские раны, ожоги

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ «Разработка технологий восстановления раневых дефектов кожного покрова с применением оригинального биомедицинского клеточного продукта и мало манипуляционных клеточных технологий» № 62.7–2021 (государственная регистрация РК 208.090.01; ЕГИСУ № 121022500010-6; дата регистрации 26.02.2021).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Экспериментальное исследование одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол № 47 от 6 августа 2022 г.).

Для цитирования: Сравнение эффективности способов получения и введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани на экспериментальной модели донорской раны у обожженных / Н. А. Колошеин, М. Г. Рябков, М. Н. Егорихина [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 24–36. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-24-36. EDN: https://elibrary.ru/HTTLIN.

Comparison of the Effectiveness of Methods for Obtaining and Application the Stromal-Vascular Fraction of Adipose Tissue in an Experimental Model of a Donor Wound in Burns

Nikita A. Koloshein ✉, Maksim G. Ryabkov, Marfa N. Egorikhina, Lidiya B. Timofeeva, Petr V. Peretyagin, Igor Yu. Arefev

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

✉ n.koloshein@mail.ru

Abstract

Introduction. The optimal method of obtaining and application a stromal-vascular fraction (SVF) of adipose tissue in the treatment of donor wounds in burned patients has not been determined.

Objective — to compare the effectiveness of the stromal-vascular fraction of adipose tissue in the treatment of donor wounds, depending on the method of obtaining (mechanical and enzymatic) and the injection (subdermal, intradermal) into the tissue.

Material and methods. Wistar rats (n = 30) were divided into 2 investigated groups: in the first group (eSVF) enzymatic processing of adipose tissue (n = 10) was used, in the second group (mSVF) mechanical processing was used (n = 10). Another 10 rats were used as adipose tissue donors' group. A deep burn was created in all animals, and after 4 days two more donor wounds were created by taking a split thickness skin autograft: the stromal-vascular fraction was injected intradermally into one of the wounds, subdermally into the other. After 14 days, the area of epithelialization, the microcirculation index and the histological microstructure of the skin were evaluated.

Results. The proportion of completely epithelized donor wounds in the eSVF-group was 85 %, in the mSVF-group — 55 % ($p < 0.05$). The index of microcirculation significantly decreased after intradermal injections in the eSVF-group ($p < 0.01$), and after subdermal injections — in the mSVF-group ($p < 0.05$). According to histomorphometry, with intradermal injections of eSVF, the thickness of the epidermis and the layer of granulation tissue is less than in the mSVF group ($p < 0.01$). At the same time, the relative density of collagen fibers in the granulation tissue was significantly higher after the injections of eSVF than after mSVF ($p < 0.01$). Comparison of injections of the stromal-vascular fraction showed: no significant differences were found when using eSVF; when using mSVF, the subdermal injections are preferable, since it was accompanied by a significantly lower thickness of granulation tissue ($p < 0.01$).

Conclusions. The enzymatically obtained stromal-vascular fraction of adipose tissue has advantages over the mechanically obtained one: the efficiency of eSVF is equally high when used with intradermally and subdermally injections, which are confirmed by the structure and blood circulation in the newly formed skin. When using mSVF, intradermal injections are the least effective, and subdermal injections are accompanied by a moderately pronounced positive dynamic in the microstructure of the skin of donor wounds.

Keywords: stromal-vascular fraction, donor sites wound, burns

Funding. The study was funded by the Ministry of Health of the Russian Federation "Development of Technologies for the Healing of Skin Wounds with Using an Original Biomedical Cell Product and Minimal Manipulative Cell Technologies" No. 62.7–2021 (state registration number RK 208.090.01; EGISU registration number: 121022500010–6; date of registration February 26, 2021).

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The experimental study was approved by the local ethics committee of Privolzhsky Research Medical University (protocol No. 47 of August 6, 2023).

For citation: Koloshein NA, Ryabkov MG, Egorikhina MN, Timofeeva LB, Peretyagin PV, Arefev IYu. Comparison of the effectiveness of methods for obtaining and application the stromal-vascular fraction of adipose tissue in an experimental model of a donor wound in burns. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):24–36. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-24-36. EDN: https://elibrary.ru/HTTLIN.

© Колошеин Н. А., Рябков М. Г., Егорихина М. Н., Тимофеева Л. Б., Перетягин П. В., Арефьев И. Ю., 2024
© Koloshein N. A., Ryabkov M. G., Egorikhina M. N., Timofeeva L. B., Peretyagin P. V., Arefev I. Yu., 2024

Введение

Особое значение в комбустиологии имеет лечение пострадавших с обширными ожогами, которые в 30–65 % случаев приводят к летальному исходу [1]. Наиболее серьезная нерешенная про-

блема, актуальность которой возрастает при общей площади поражения свыше 60 % поверхности тела, — дефицит пластических ресурсов аутологичной кожи [1, 2]. Решением может стать качественное ускорение заживления донорских ран — источников пластического материала. Перспективным способом стимуляции процесса регенерации ран может стать трансплантация минимально манипулированных клеточных продуктов аутологичной жировой ткани, содержащих мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК) [3–5]. Один из таких продуктов — стромально-васкулярная фракция (СВФ). Доклинические и немногочисленные клинические исследования ее эффективности в лечении ран различного генеза обнадеживают.

В настоящее время известно два способа обработки жировой ткани для получения СВФ: ферментативный (фСВФ) и механический (мСВФ). Ферментативное расщепление при помощи коллагеназы остается «золотым стандартом», поскольку обеспечивает получение большего количества ММСК из единицы объема жировой ткани [6–8]. Механическая обработка требует существенно меньших материальных и временных затрат, однако технологии получения СВФ таким способом трудно стандартизировать [9–11].

Наиболее распространенные способы доставки СВФ при лечении ран — внутрикожные (подкожные) инъекции, реже — нанесение на поверхность раны [12–15]. Однако увеличение площади раны требует пропорционального увеличения количества и объема инъекций. При подкожном введении растет риск местных осложнений (инфильтрат, абсцесс); при внутрикожном — трудоемкость процедуры. Оптимальный путь введения остается предметом дискуссий.

Таким образом, несмотря на перспективы применения СВФ в практике лечения ран у ожоговых больных, остаются нерешенными существенные прикладные вопросы об оптимальном способе обработки жировой ткани и наиболее эффективном пути введения СВФ в ткани.

Цель работы — сравнить эффективность стромально-васкулярной фракции жировой ткани в лечении донорских ран в зависимости от способа обработки (механического и ферментативного) и пути введения (подкожного, внутрикожного) в ткани.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено согласно принципам, закрепленным Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей, а также Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Содержание животных происходило в виварии центральной научно-исследовательской лаборатории Приволжского исследовательского медицинского университета (ЦНИЛ ПИМУ) в соответствии с ГОСТ 33216–2014 от 1 июля 2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» и ГОСТ 33215–2014 от 1 июля 2016 г. «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

Дизайн исследования

В эксперимент введены 30 взрослых белых крыс-самцов Wistar массой от 220 до 315 г. На 2 исследуемые группы были разделены 20 из них: первая — группа ферментативной стромально-васкулярной фракции фСВФ (n = 10), вторая — группа механической стромально-васкулярной фракции мСВФ (n = 10). Оставшиеся 10 крыс были использованы в качестве группы доноров жировой ткани для приготовления СВФ (рис. 1). Животные до начала исследования находились на карантине в течение 30 суток.

Анестезия

При выполнении этапов эксперимента крыс вводили в наркоз с использованием внутримышечного введения смеси из 3,5 %-го тилетамина гидрохлорида, 2 %-го ксилазина гидрохлорида (в объеме, пропорциональном массе тела). Глубину наркоза верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы).

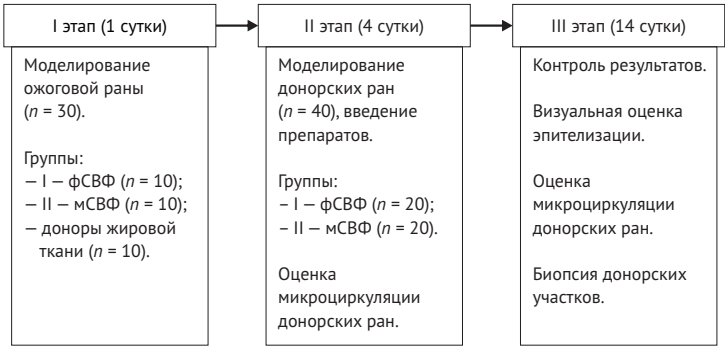


Рис. 1. Дизайн исследования

Моделирование ожога

В первый день эксперимента всем животным (n = 30) после бритья шерсти на правом боку под общей анестезией был нанесен глубокий контактный ожог III степени на площади 20 % поверхности тела. Специальный утюжок размерами 7×4×1 см, разогретый до температуры в 150 °С прислоняли к боку животного в течение 10 с. Дальнейшее лечение ожогов осуществлялась открытым способом без местной и системной терапии.

Приготовление фСВФ

Процесс приготовления фСВФ происходил в два этапа. На первом этапе на 4 сутки обе паховые области животных из группы доноров (n = 5) были подстрижены и обработаны спиртсодержащим антисептиком «Чистея плюс» (ООО «ВИТА-ПУЛ», Россия). Получено 10 образцов жировой ткани паховой области (по 2 у каждой крысы, всего 10) объемом 3 см$^{3.}$ Полученная ткань в суммарном объеме 30 см^3 была измельчена и направлена в лабораторию биотехнологий Университетской клиники ПИМУ. В условиях ламинарного бокса гомогенат жировой ткани промывали стерильным 0,9 %-м раствором натрия хлорида (ООО «Гематек», Россия) или раствором Хэнкса (ООО «ПанЭко», Россия) с помощью центрифугирования в течение 10 мин. при 503 *g*. После чего в пробирку с отмытым липоаспиратом добавляли равный объем 0,2 % коллагеназы I типа, растворенной в фосфатном буфере (ООО «ПанЭко», Россия) и инкубировали в течение часа в орбитальном шейкере при температуре +37 °С. По окончании процесса ферментации липоаспирата к полученной суспензии добавляли стерильный 0,9 %-й раствор натрия хлорида и ресуспендировали. Затем центрифугировали 10 мин. при 503 *g*. Жировое кольцо с адипоцитами и непереваренными остатками жировой ткани и супернатант удаляли, а осадок с клетками СВФ и остатками эритроцитов еще раз центрифугировали в стерильном 0,9 %-м растворе натрия хлорида для удаления остатков фермента. После центрифугирования осадок тщательно ресуспендировали в стерильном 0,9 %-м растворе натрия хлорида, пропускали через клеточный фильтр с диаметром пор 100 мкм. Для определения жизнеспособности использовали прижизненный краситель трипановый синий.

Приготовление мСВФ

Процедура получения жировой ткани из паховых областей для приготовления мСВФ производилась аналогичным образом. Полученная у животных группы доноров (n = 5) жировая ткань измельчалась с помощью ножниц и скальпеля в гомогенную смесь. Далее полученный гомогенат в равных соотношениях разбавляли стерильным 0,9 %-м раствором натрия хлорида (ООО «Гематек», Россия) и производили механическую эмульсификацию между двумя шприцами, соединенными коннектором «Луэр лок» (*англ.* Luer lock) Nano Transfer PB-600.75 (ООО «ПАКТ-МедСервис», Россия) минимум 30 пассажами. Эмульсифицированный жир центрифугировали при 1 200 *g* в течение 5 мин., в результате чего образовавшийся верхний слой убирали, нижний слой использовали в качестве мСВФ [16].

Моделирование донорской раны, применение СВФ

На 4 сутки эксперимента всем животным из групп фСВФ и мСВФ (n = 20) после бритья левого бока под общей анестезией осуществляли взятие расщепленного аутодермотрансплантата толщиной 0,5 мм

с помощью дерматома ДЭ-25 (ОАО «Ассоциация аэрокосмических инженеров», Россия) (рис. 2, *а*) и формировали округлые донорские раны диаметром 2 см (по 2 у каждой крысы, всего 40) (рис. 2, *б*). Расщепленные аутодермотрансплантаты утилизировали. В группе фСВФ в одну из ран (№ 1) внутрикожно вводили 1,0 мл фСВФ. В другую рану (№ 2) осуществляли инъекции 1,0 мл фСВФ подкожно под раневое ложе (рис. 2, *в*, *г*). Аналогичным образом осуществляли введение мСВФ в донорские раны группы мСВФ. Ведение ран осуществляли закрытым способом под стерильными повязками Cosmopor E (Hartmann, Германия) и самофиксирующимися бинтами Pega-haft (Hartmann, Германия).

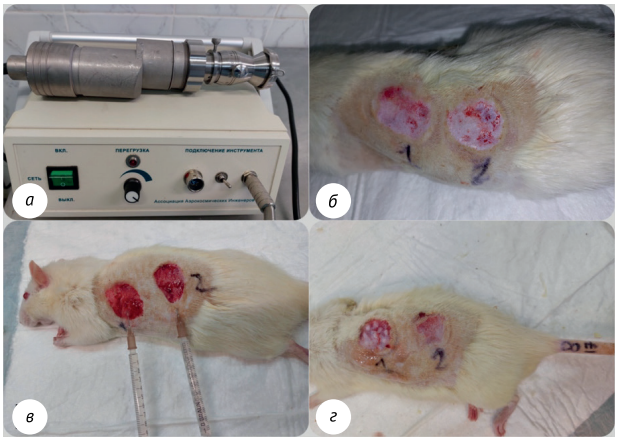


Рис. 2. Применение фСВФ:
а — дерматом электрический; *б* — вид донорских ран;
в — введение фСВФ (В); *г* — вид ран после инъекций фСВФ

Оценка полученных результатов

В качестве контрольной точки были выбраны 14 сутки, поскольку срок эпителизации ран после взятия расщепленного аутодермотрансплантата (донорские раны) у крыс составляет в среднем 10–14 суток [17].

Визуальная оценка процессов эпителизации

На 14 сутки эксперимента во время контрольной перевязки под общей анестезией результат заживления ран был зафиксирован при помощи фотокамеры. Фокусная дистанция — 15 см. Критерий оценки заживления — качественный признак: наличие или отсутствие полной эпителизации раны.

Оценка параметров микроциркуляции

На 4 (до введения препаратов) и 14 сутки эксперимента производили оценку параметров микроциркуляции при помощи многофункционального лазерного диагностического комплекса «ЛАКК-М» (исполнение 2) (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Исследования проводили при температуре 20–25 °С. Зонд анализатора устанавливали перпендикулярно донорской ране исследуемой области. Запись продолжали в течение 3 мин. Оценку параметров микроциркуляции донорской раны проводили по одному из основных показателей микроциркуляции — М (среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряемое в перфузионных единицах (ПЕ)) [18].

Гистологическое исследование

На 14 сутки эксперимента выполняли биопсию в пределах эпителизированных донорских участков на всю глубину до фасции и мышц с помощью DERMO-PUNCH DMP-35 (STERYLAB, Италия). Биоптаты регенерирующих тканей подвергали стандартной гистологической обработке с последующей окраской гематоксилин-эозином и анилиновым синим по Массону. Препараты изучали при помощи микроскопа Nikon Eclipse 80i. Фоторегистрацию осуществляли камерой Nikon Ds-Fi1, морфометрию проводили с использованием программного обеспечения NIS-Elements BR 3.2.

Определение толщины грануляционной ткани проводили путем усреднения значений толщи-

ны новообразованной соединительной ткани, измеренных в 3 равноудаленных точках при увеличении объектива ×10. Для характеристики регенерирующего эпидермиса проводили оценку средней толщины клеточного слоя (без рогового слоя) в 3 равноудаленных точках при увеличении объектива ×20. Относительная площадь коллагеновых волокон в ткани регенерата определялась в 3 полях зрения при увеличении объектива ×40.

Статистический анализ

Статистический анализ исследования выполнен с помощью пакетной программы Statistical Package for the Social Sciences for Windows (2000) (SPSS) 15.0 с доверительным интервалом 95 %. Тест Шапиро — Уилка использовали для проверки нормальности распределения переменных. Ввиду ненормальности распределения основными параметрами были медиана (Me) и квартили [Q1; Q3]. Поскольку представленные выборки были малых размеров, то для анализа взаимосвязи исхода 2 номинальных значений применяли точный критерий Фишера, для анализа 2 независимых выборок — *U*-критерий Манна — Уитни, а для анализа 2 зависимых выборок — *W*-критерий Уилкоксона. Значение $p < 0,05$ было признано статистически значимым для принятия альтернативной гипотезы.

Результаты

Визуальная оценка процессов эпителизации ран

При контрольной перевязке на 14 сутки в ходе визуальной оценки в обеих группах животных выявлены донорские участки, которые были эпителизированы частично (рис. 3, *а*, *б*). Доля полностью эпителизированных донорских участков в группе фСВФ составила 85 % (17 из 20), а в мСВФ — 55 % (11 из 20) (односторонний точный критерий Фишера, $p = 0,0412$). Визуальной разницы между ними в обеих группах животных при различных способах введения (внутрикожно и подкожно) не отмечалось (рис. 3, *в*, *г*).

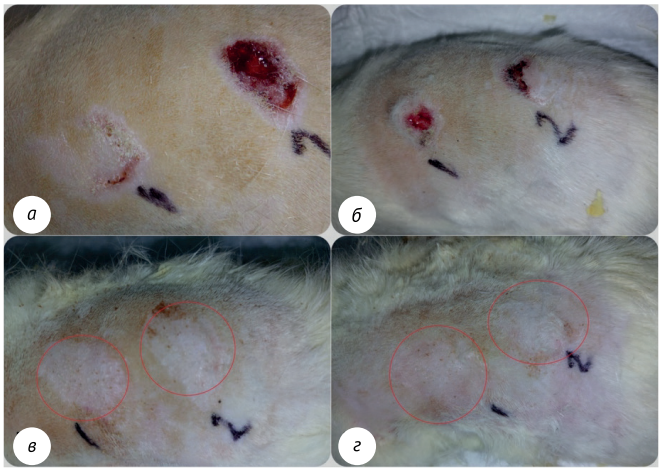


Рис. 3. Визуальная оценка процессов эпителизации ран:
а — частичная эпителизация ран в группе фСВФ; *б* — частичная эпителизация ран в группе мСВФ);
в — вид эпителизированных ран в группе фСВФ; *г* — вид эпителизированных ран в группе мСВФ

Параметры микроциркуляции

При статистическом анализе данных показателя микроциркуляции разницы между его исходными (4 сутки) и конечными (14 сутки) значениями в обеих группах при различных способах введения не получено. Однако при оценке степени снижения этого показателя выявлена статистически значимая разница при внутрикожном введении фСВФ ($p = 0,0076$) и подкожном введении мСВФ ($p = 0,0125$) Сводные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели капиллярного кровотока в области ран

Исследуемый параметр	Me [Q_1; Q_3]					
	Внутрикожное введение, *n* = 20			Подкожное введение, *n* = 20		
	фСВФ	мСВФ	*U*-критерий	фСВФ	мСВФ	*U*-критерий
М исходное на 4 сутки, ПЕ	9,92 [9,18; 10,57]	9,88 [6,06; 14,79]	0,9674	10,02 [9,3; 10,18]	10,85 [8,85;13,01]	0,2364
М конечное на 14 сутки, ПЕ	5,92 [4,99; 6,64]	7,01 [5,16;8,86]	0,3477	7,03 [6,09; 7,65]	6,29 [5,21; 8,39]	0,6533
Критерий Уилкоксона	**0,0076**	0,1851	—	0,0858	**0,0125**	—

Гистологическое исследование

При гистоморфометрии регенератов установлено, что восстановление поврежденной кожи в группе мСВФ протекало неравномерно в сравнении с фСВФ. При внутригрупповом сравнении установлено, что толщина эпидермиса в области донорских ран группы мСВФ при внутрикожном и подкожном способах введения существенно не различается (p = 0,868), но превышает толщину эпидермиса крысы в норме [19]. Под эпидермисом расположен слой созревающей соединительной ткани (грануляционной), толщина которого при подкожном способе введения статистически значимо меньше (Me = 197,13 мкм [109,84; 307,93] и 408,2 мкм [269,85; 540,33], p = 0,006) (рис. 4).

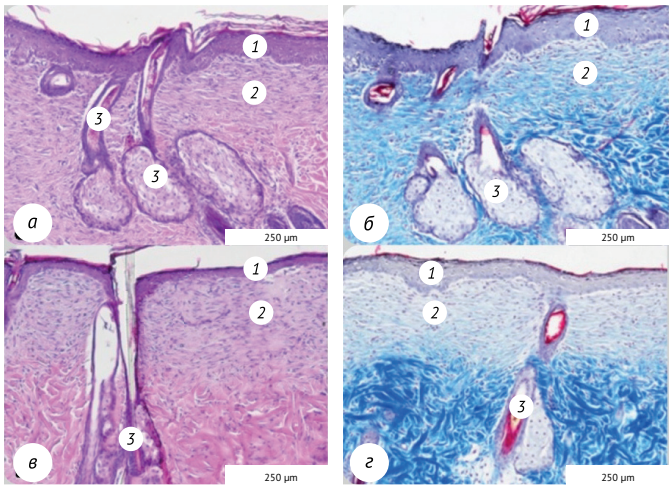


Рис. 4. Область раны при внутрикожном (*а*, *б*) и подкожном (*в*, *г*) способах введения мСВФ. Окраска гематоксилин-эозином (*а*, *в*) и по Массону (*б*, *г*):
1 — эпителий; *2* — созревающая соединительная ткань; *3* — дериваты кожи

Значение относительной плотности коллагеновых волокон значимо выше при внутрикожном введении (Me = 49,5 % [38,4; 60,6] и 37,5 % [21,4; 40,6], p = 0,002). Сводные данные показателей морфометрии и внутригруппового сравнения представлены в табл. 2.

В группе фСВФ процесс восстановления поврежденной кожи протекал более равномерно, чем в мСВФ. Достоверных различий между способами введения при внутригрупповом сравнении не выявлено (табл. 2). Однако при межгрупповом сравнении установлены следующие статистически значимые различия. При внутрикожном введении фСВФ толщина эпидермиса в области регенерата (Me = 51,04 [38,35; 67,75]) мкм меньше (рис. 5), чем в группе мСВФ (Me = 78,39 [62,1; 105,07] мкм, p = 0,00315) (рис. 4). Толщина слоя грануляционной ткани под эпидермисом в группе фСВФ значительно меньше (Me = 130,91 мкм [103,42; 200,77] и 408,2 мкм [269,85; 540,33], p = 0,000020).

Относительная плотность коллагеновых волокон в грануляционной ткани в группе фСВФ существенно выше (Me = 60,8 % [56,5; 67,9]), чем в мСВФ (Me = 49,50 % [38,4; 60,6], p = 0,007739). Сводные данные показателей морфометрии и межгруппового сравнения представлены в табл. 3.

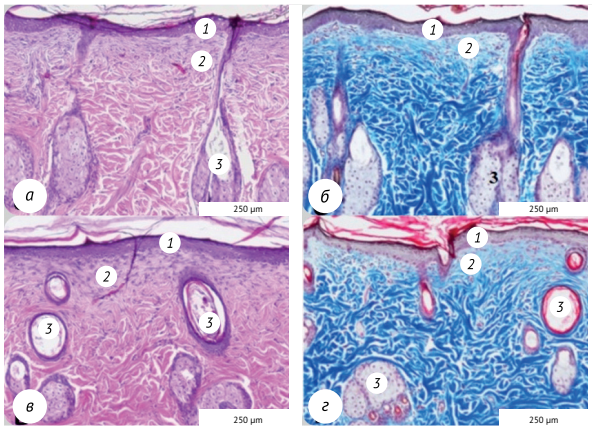


Рис. 5. Область раны группы животных при внутрикожном (*а*, *б*) и подкожном (*в*, *г*) способах введения фСВФ. Окраска гематоксилин-эозином (*а*, *в*) и по Массону (*б*, *г*):
1 — эпителий; *2* — созревающая соединительная ткань; *3* — дериваты кожи

Таблица 2

Морфометрические показатели репаративных процессов в области ран при внутригрупповом сравнении

Исследуемый параметр	Me [Q_1; Q_3]					
	фСВФ			мСВФ		
	Внутрикожное введение	Подкожное введение	*U*-критерий	Внутрикожное введение	Подкожное введение	*U*-критерий
Толщина эпидермиса, мкм	51,04 [38,35; 67,75]	49,16 [38,01; 58,37]	0,801383	78,39 [62,1; 105,07]	88,77 [33,12;105,7]	0,868168
Толщина слоя грануляционной ткани, мкм	130,91 [103,42; 200,77]	168,22 [115,93; 240,9]	0,435493	408,2 [269,85; 540,33]	197,13 [109,84; 307,93]	**0,006190**
Относительная площадь коллагеновых волокон, %	60,8 [56,5; 67,9]	60,4 [52,3; 67,5]	0,743649	49,50 [38,4; 60,6]	37,5 [21,4; 40,6]	**0,002145**

Таблица 3

Морфометрические показатели репаративных процессов в области ран при межгрупповом сравнении

Исследуемый параметр	Me [Q_1; Q_3]					
	Внутрикожное введение, n = 20			Подкожное введение, n = 20		
	фСВФ	мСВФ	*U*-критерий	фСВФ	мСВФ	*U*-критерий
Толщина эпидермиса, мкм	51,04 [38,35; 67,75]	78,39 [62,1; 105,07]	0,00315	49,16 [38,01; 58,37]	88,77 [33,12; 105,7]	0,058273
Толщина слоя грануляционной ткани, мкм	130,91 [103,42; 00,77]	408,2 [269,85; 540,33]	0,000020	168,22 [115,93; 240,9]	197,13 [109, 84;307,93]	0,700202
Относительная площадь коллагеновых волокон, %	60,8 [56,5; 67,9]	49,50 [38,4; 60,6]	0,007739	60,4 [52,3; 67,5]	37,5 [21,4; 40,6]	0,000000

Осложнения

При проведении эксперимента возникло одно местное осложнение в виде абсцесса мягких тканей в зоне внутрикожного введения мСВФ. При этом рана была эпителизирована.

Обсуждение

В современной практике используются различные способы влияния на процессы репаративной регенерации в донорских ранах [20–22]. Однако исследований эффективности применения

СВФ в лечении донорских ран до сих пор нет. Результаты введения СВФ очевидно зависят от состава препарата и способа его введения в ткани. Известно, что чаще всего используются 2 способа доставки продуктов жировой ткани содержащих ММСК в область раны: локальные инъекции или нанесение на поверхность (аппликации) (табл. 4).

Таблица 4

Способы доставки СВФ в экспериментальных моделях

Авторы	Лабораторное животное	Способы введения
Ж. М. Блайли и др. (*англ.* J. M. Bliley et al.) [23]	Мыши	Внутрикожное введение аллогенных стволовых клеток из жировой ткани (СКЖТ) в область ожогов
Я. Кайта и др. (*англ.* Y. Kaita et al.) [24]	Крысы	Аппликации СКЖТ в составе искусственной дермы на глубокие ожоги
И. Ким и др. (*англ.* I. Kim et al.) [25]	Мыши	Внутрикожное введение аутологичных и аллогенных СКЖТ
Д. Чичарро и др. (*англ.* D. Chicharro et al.) [26]	Кролики	Внутрикожные инъекции СКЖТ в полнослойные раны
Н. Энцисо и др. (*англ.* N. Enciso et al.) [27]	Собака	Внутрикожное введение аутологичных СКЖТ вокруг раны
Х.-К. Као и др. (*англ.* H.-K. Kao et al.) [28]	Крысы	Аппликация аутологичной жировой ткани на полнослойную рану
М. Х. Махарлуи и др. (*англ.* M. K. Maharlooei et al.) [29]	Крысы	Внутрикожноое введение СКЖТ в полнослойную рану
Я. Жу и др. (*англ.* Y. Zhou et al.) [30]	Мыши	Внутрикожное введение аллогенных СКЖТ вокруг раны
Ш.-П. Хуан и др. (*англ.* S.-P. Huang et al.) [31]	Мыши	Аппликация СКЖТ в составе ацеллюлярного дермального матрикса на полнослойную рану
М. Джаханян и др. (*англ.* M. Jahanian et al.) [32]	Крысы	Аппликация СКЖТ в составе ацеллюлярного дермального матрикса на полнослойную рану

В нашем исследовании использовались внутрикожные инъекции в раневое ложе на глубину до 2 мм (мезотерапия) и подкожные инъекции вокруг и под дно раны. Глубина внутрикожных инъекций выбрана минимальная, чтобы приблизить ММСК к зоне регенеративных процессов. Кроме того, по данным М. Маммучари и др. (*англ.* M. Mammucari et al.), в этом случае происходит формирование микродепозитов в дерме, что замедляет абсорбцию и пролонгирует воздействие на зону клинического интереса [33]. От аппликаций СВФ на этой модели было решено отказаться. Опыт нанесения механически обработанной СВФ на раневую поверхность ран в целях стимуляции процесса регенерации ран свидетельствует о целесообразности этого метода только в отношении ограниченных по площади ран с неоднородным рельефом дна [34]. Ферментативно обработанная СВФ оптимальна для лечения обширных ран, однако для фиксации стволовых клеток на поверхности донорской раны необходимо применение дополнительных агентов, таких как фибриновый клей или матрицы-носители, которые сами могут оказывать непосредственное влияние на процесс регенерации [24, 28, 31, 32].

Сроки заживления донорских ран (место забора расщепленного аутодермотрансплантата) могут составлять от 7 до 21 дня, в большинстве неосложненных случаев эпителизация наступает на 12–14 сутки [35]. В нашем исследовании на 14 сутки эпителизация всей поверхности донорских ран была достигнута не у всех животных. В то же время после введения ферментативно обработанной фракции полная эпитализация ран наблюдалась чаще по сравнению с введением механически обработанной фракции. Так, в группе с использованием фСВФ доля ран с эпителизацией всей поверхности составила 85 %, а в группе мСВФ — 55 %. Вероятно, эффект обусловлен возможностью прецизионного введения клеточного препарата в зону дермо-эпидермального перехода.

Состояние микроциркуляции в ране является одним из важных показателей для оценки течения раневого процесса. Ранее Ю. В. Юрова и др. отметили, что показатель микроциркуляции в гранулирующей ране больше, чем в здоровой коже [18, 36]. Это, вероятно, обусловлено барьерной функцией эпидермиса и отсутствием в нем капилляров. Кроме того, репаративная регенерация любой раны про-

исходит путем формирования грануляционной ткани с развитой капиллярной сетью. Таким образом, в процессе регенерации ран показатель микроциркуляции стремится к значениям здоровой кожи. Это соотносится с данными нашего исследования, где показатель М эпителизированных донорских ран обеих групп животных на 14 сутки был ниже, чем исходный на 4 сутки (табл. 1).

Гистологические данные нашего исследования свидетельствуют о том, что в группе фСВФ процесс восстановления поврежденной кожи протекал более равномерно. Поверхность ран была полностью покрыта полнослойным эпидермисом, при этом его толщина в области регенерата уменьшалась, по сравнению с соответствующими ранами группы мСВФ, приближаясь к показателям нормы, производные эпидермиса были восстановлены. Пучки коллагеновых волокон разнонаправлены, что свидетельствовало о процессах ремоделирования волокнистой соединительной ткани. В то же время в группе мСВФ пучки коллагеновых волокон при внутрикожном введении были ориентированы вдоль поверхности кожи, что соответствовало фазе пролиферации, а при подкожном введении были расположены хаотично, что являлось проявлением начала фазы ремоделирования соединительной ткани. Толщина слоя созревающей соединительной ткани, расположенной под эпидермисом при использовании фСВФ меньше, чем в группе мСВФ. Все это свидетельствовало об ускорении течения процессов репаративной регенерации в ранах. Х. Би и др. (*англ.* H. Bi et al.) в своем экспериментальном исследовании изучали влияние СВФ на процессы репаративной регенерации полнослойных ран у мышей с моделью сахарного диабета. Они отметили значительное уменьшение площади ран на 6, 7 и 9 сутки в группе животных с СВФ. При гистологическом исследовании околораневых тканей на 9 сутки было отмечено увеличение толщины эпидермиса, содержания коллагеновых волокон в коже и их упорядоченность в группе, где применялась СВФ. В целом эти данные также согласуются с результатами нашего исследования, за исключением изменения толщины эпидермиса [37]. Возможно, это обусловлено тем, что в нашем исследовании для проведения гистоморфометрии образцы были взяты непосредственно из области заживших ран на 14 сутки, а не из околораневых тканей на 9 сутки.

Заключение

Применение СВФ при лечении донорских ран в 90 % случаев не сопровождается местными осложнениями. Ферментативно обработанная стромально-васкулярная фракция жировой ткани имеет преимущества перед механически обработанной: эффективность фСВФ одинаково высока при внутрикожном и подкожном введении, что подтверждается структурой и кровообращением в новообразованной коже. При использовании мСВФ внутрикожное введение наименее эффективно, а подкожное сопровождается умеренно выраженной положительной динамикой в микроструктуре кожи донорских ран. Таким образом, применение СВФ может быть многообещающим, дополнительным методом лечения донорских ран у пострадавших с обширными ожогами

Список источников | References

1. Gao X, Zhang M, Lin Y, Li D, Zhang L. Combined Complex skin repair in patient with extensive burns: A case report. *Journal of Burn Care & Research*. 2021;42(5):1053–1056. DOI: https://doi.org/10.1093/jbcr/irab037.
2. Alekseev AA, Bobrovnikov AE, Bogdanov V. V. Meaning of innovative technologies for improvement of results in treating burned patients. *Medical Alphabet*. 2020;(13):44–47. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-44-47.
3. Luck J, Smith OJ, Malik D, Mosahebi A. Protocol for a systematic review of autologous fat grafting for wound healing. *Systematic Reviews*. 2018;7(1):99. DOI: https://doi.org/10.1186/s13643-018-0769-7.
4. Malik D, Luck J, Smith OJ, Mosahebi A. A systematic review of autologous fat grafting in the treatment of acute and chronic cutaneous wounds. *Plastic and Reconstructive Surgery — Global Open*. 2020;8(5):e2835. DOI: https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002835.
5. Vasil'ev VS, Vasil'ev SA, Karpov IA, Dimov GP, Teryushkova ZhI, Gromov IA, et al. The possibilities for the application of the stromal-vascular fraction of the adipose tissue in plastic surgery. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy hirurgii*. 2017;(2):82–92. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/xmfkzn.
6. De Francesco F, Mannucci S, Conti G, Dai Prè E, Sbarbati A, Riccio M. A Non-enzymatic method to obtain a fat tissue derivative highly enriched in Adipose Stem Cells (ASCs) from human lipoaspi-

rates: Preliminary results. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7):2061. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms19072061.
7. Andia I, Maffulli N, Burgos-Alonso N. Stromal vascular fraction technologies and clinical applications. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019;19(12):1289–1305. DOI: https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1671970.
8. SundarRaj S, Deshmukh A, Priya N. Development of a system and method for automated isolation of stromal vascular fraction from adipose tissue lipoaspirate. *Stem Cells International*. 2015;2015:109353. DOI: https://doi.org/10.1155/2015/109353.
9. Copcu HE, Oztan S. New mechanical fat separation technique: Adjustable Regenerative Adipose-tissue Transfer (ARAT) and Mechanical Stromal Cell Transfer (MEST). *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*. 2020;2(4):ojaa035. DOI: https://doi.org/10.1093/asjof/ojaa035.
10. Copcu HE. Indication-based protocols with different solutions for mechanical stromal-cell transfer. *Scars, Burns & Healing*. 2022;8:20595131211047830. DOI: https://doi.org/10.1177/20595131211047830.
11. Jeyaraman M, Muthu S, Sharma S, Ganta C, Ranjan R, Jha SK. Nanofat: A therapeutic paradigm in regenerative medicine. *World Journal of Stem Cells*. 2021;13(11):1733–1746. DOI: https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i11.1733.
12. Gatiatulina ER, Manturova NE, Dimov GP, Vasiliyev VS, Teryushkova ZhI. Adipose-derived stromal vascular fraction: mechanism of action, prospects and risks of local application. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019;(2):43–48. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201902143.
13. Nilforoushzadeh MA, Sisakht MM, Amirkhani MA, Seifalian AM, Banafshe HR, Verdi J, et al. Engineered skin graft with stromal vascular fraction cells encapsulated in fibrin-collagen hydrogel: A clinical study for diabetic wound healing. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2020;14(3):424–440. DOI: https://doi.org/10.1002/term.3003.
14. Samoilov AS, Astrelina TA, Aksenenko AV. Application of cell technologies in thermal burn damage to skin (Practical experience in State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(4):999–1004. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/uairnp.
15. Koloshein NA. Application of autological adipose tissue and its products in the treatment of infected wounds of different genesis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2022;15(3):268–277. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18499/2070-478X-2022-15-3-268-277.
16. Kim BS, Chen SH, Vasella M, Guidi M, Gousopoulos E, Lindenblatt N, et al. In vivo evaluation of mechanically processed stromal vascular fraction in a chamber vascularized by an arteriovenous Shunt. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):417. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020417.
17. Uraloğlu M, Livaoğlu M, Agdoğan Ö, Mungan S, Alhan E, Karaçal N. An evaluation of five different dressing materials on split-thickness skin graft donor site and full-thickness cutaneous wounds: An experimental study. *International Wound Journal*. 2014;11(1):85–92. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01071.x.
18. Yurova YuV, Zinoviev EV, Krylov KM, Soloshenko VV. Perspectives of use laser doppler flowmetry for accurate determination of degree of a burn at prehospital stage. *Emergency Medical Care*. 2019;20(4):33–36. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.24884/2072-6716-2019-20-4-33-36.
19. Gushchin YaA, Kovaleva MA. Comparative morphology of human and laboratory animals (short paper). *Laboratory Animals for Science*. 2019;(2). DOI: https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-06.
20. Burusapat C, Supawan M, Pruksapong C, Pitiseree A, Suwantemee C. Topical aloe vera gel for accelerated wound healing of split-thickness skin graft donor sites: A double-blind, randomized, controlled trial and systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;142(1):217–226. DOI: https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004515.
21. Vaheb M, Kohestani BM, Karrabi M, Khosrojerdi M, Khajeh M, Shahrestanaki E, et al. Evaluation of dried amniotic membrane on wound healing at split-thickness skin graft donor sites: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Advances in Skin & Wound Care*. 2020;33(12):636–641. DOI: https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000695752.52235.e3.
22. Momeni M, Fallah N, Bajouri A, Bagheri T, Orouji Z, Pahlevanpour P, et al. A randomized, double-blind, phase I clinical trial of fetal cell-based skin substitutes on healing of donor sites in burn patients. *Burns*. 2019;45(4):914–922. DOI: https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.10.016.
23. Bliley JM, Argenta A, Satish L, McLaughlin MM, Dees A, Tompkins-Rhoades C, et al. Administration of adipose-derived stem cells enhances vascularity, induces collagen deposition, and dermal adipogenesis in burn wounds. *Burns*. 2016;42(6):1212–1222. DOI: https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.12.007.
24. Kaita Y, Tarui T, Yoshino H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Nakagawa T, et al. Sufficient therapeutic effect of cryopreserved frozen adipose-derived regenerative cells on burn wounds. *Regenerative Therapy*. 2019;10:92–103. DOI: https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.01.001.
25. Kim I, Bang SI, Lee SK, Park SY, Kim M, Ha H. Clinical implication of allogenic implantation of adipogenic differentiated adipose-derived stem cells. *Stem Cells Translational Medicine*. 2014;3(11):1312–1321. DOI: https://doi.org/10.5966/sctm.2014-0109.

26. Chicharro D, Carrillo JM, Rubio M, Cugat R, Cuervo B, Guil S, et al. Combined plasma rich in growth factors and adipose-derived mesenchymal stem cells promotes the cutaneous wound healing in rabbits. *BMC Veterinary Research*. 2018;14(1):288. DOI: https://doi.org/10.1186/s12917-018-1577-y.
27. Enciso N, Avedillo L, Fermín ML, Fragío C, Tejero C. Regenerative potential of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal cells in canine cutaneous wounds. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2020;62(1):13. DOI: https://doi.org/10.1186/s13028-020-0511-z.
28. Kao HK, Hsu HH, Chuang WY, Chang KP, Chen B, Guo L. Experimental study of fat grafting under negative pressure for wounds with exposed bone. *British Journal of Surgery*. 2015;102(8):998–1005. DOI: https://doi.org/10.1002/bjs.9826.
29. Maharlooei MK, Bagheri M, Solhjou Z, Jahromi BM, Akrami M, Rohani L, et al. Adipose tissue derived mesenchymal stem cell (AD-MSC) promotes skin wound healing in diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;93(2):228–234. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.018.
30. Zhou Y, Zhao B, Zhang XL, Lu YJ, Lu ST, Cheng J, et al. Combined topical and systemic administration with human adipose-derived mesenchymal stem cells (hADSC) and hADSC-derived exosomes markedly promoted cutaneous wound healing and regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12(1):257. DOI: https://doi.org/10.1186/s13287-021-02287-9.
31. Huang SP, Hsu CC, Chang SC, Wang CH, Deng SC, Dai NT, et al. Adipose-derived stem cells seeded on acellular dermal matrix grafts enhance wound healing in a murine model of a full-thickness defect. *Annals of Plastic Surgery*. 2012;69(6):656–662. DOI: https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318273f909.
32. Jahanian M, Hoseini S, Atashi A, Saberi M, Hoseini SA, Mozaffari K, et al. Evaluation of Acellular Dermal Matrix (ADM) as a scaffold for adipose-derived stem cell transfer in the rat model. *World Journal of Plastic Surgery*. 2021;10(2):67–75. DOI: https://doi.org/10.52547/wjps.10.2.67.
33. Mammucari M, Paolucci T, Russo D. A call to action by the Italian mesotherapy society on scientific research. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:3041–3047. DOI: https://doi.org/10.2147/DDDT.S321215.
34. Ryabkov MG, Spiridonov AA, Beschastnov VV, Tixonova OA, Leontev AE. Treatment of chronic wounds by combination of autodermatoplasty and lipotransfer. *Clinical and Experimental Surgery.* 2018;4(22):17–23. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.24411/2308-1198-2018-14002.
35. Mordyakov AE, Charyshkin AL. Evaluation of local treatment of donor sites wounds in patients with deep burns. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N. I. Pirogova.* 2018;(11):49–52. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/hirurgia201811149.
36. Yurova YuV, Shlyk IV. Influence of microbial wound dissemination and microcirculation on the results of skin engraftment. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013;172(1):060–064. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/prycvf.
37. Bi H, Li H, Zhang C, Mao Y, Nie F, Xing Y, et al. Stromal vascular fraction promotes migration of fibroblasts and angiogenesis through regulation of extracellular matrix in the skin wound healing process. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1):302. DOI: https://doi.org/10.1186/s13287-019-1415-6.

Информация об авторах

Никита Анатольевич Колошеин ✉ — младший научный сотрудник Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия.
E-mail: n.koloshein@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4563-5478

Максим Георгиевич Рябков — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник группы термической травмы (взрослых) Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия.
E-mail: maxim-ryabkov@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9555-190X

Марфа Николаевна Егорихина — кандидат биологических наук, заведующий научной лаборатории клеточных технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия.
E-mail: egorihina.marfa@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8815-9651

Лидия Борисовна Тимофеева — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с цитологией и эмбриологией, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия.
E-mail: bioli@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8191-7739

Пётр Владимирович Перетягин — младший научный сотрудник экспериментально-биологической клиники центральной научно-исследовательской лаборатории, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия.

E-mail: peretyaginpv@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0707-892X

Игорь Юрьевич Арефьев — кандидат медицинских наук; директор Университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия.
E-mail: arefev_i@pimunn.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1959-2766

Information about the authors

Nikita A. Koloshein ✉ — Junior Researcher of the University Clinic of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: n.koloshein@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4563-5478

Maksim G. Ryabkov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher of the Group of Burn Trauma (Adult), University Clinic of Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: maxim-ryabkov@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9555-190X

Marfa N. Egorikhina — Candidate of Sciences (Biology), Head of the Laboratory of Cell Technologies. Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: egorihina.marfa@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8815-9651

Lidiya B. Timofeeva — Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor of the Department of Histology with Cytology and Embryology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: bioli@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8191-7739

Petr V. Peretyagin — Junior Researcher of the Experimental Biological Clinic of the Central Research Laboratory, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: peretyaginpv@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000–0003–0707–892X

Igor Yu. Arefev — Candidate of Sciences (Medicine); Director of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.
E-mail: arefev_i@pimunn.net
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1959-2766

Рукопись получена: 25.09.2023. Одобрена после рецензирования: 23.10.2023. Принята к публикации: 22.12.2023.

Received: 25.09.2023. Revised: 23.10.2023. Accepted: 22.12.2023.

УДК 616.24
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45
https://elibrary.ru/JGAKXH

Перспективная роль онкомаркеров CA 19-9 и CA 125 в диагностике прогрессирующего фиброза легких

Евгений Игоревич Щепихин[1,2] ✉, **Евгений Иванович Шмелёв**[1], **Атаджан Эргешович Эргешов**[1,3]

[1] Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

[2] Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия

[3] Российский университет медицины, Москва, Россия

✉ shhepikhin11@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования — установить роль сывороточных гликопротеинов CA 19-9 и CA 125 как потенциальных неинвазивных биомаркеров прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

Материалы и методы. В поперечное обсервационное исследование включено 77 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). На основании наличия или отсутствия признаков прогрессирования за предшествующие 6 месяцев пациенты были разделены на 2 группы (пациенты с прогрессирующим легочным фиброзом и пациенты с непрогрессирующими ИЗЛ). Всем пациентам выполнялись форсированная спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, компьютерная томография органов грудной клетки, исследование сывороточной концентрации CA 19-9 и CA 125.

Результаты. В группе пациентов с прогрессирующим фибротическим фенотипом ИЗЛ выявлен более высокий уровень CA 19-9 и CA 125. Показана корреляция изучаемого уровня онкомаркеров с параметрами легочной функции и выраженностью интерстициальных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (Warrick-тест).

Заключение. Полученные в результате проведенного исследования данные демонстрируют потенциальные возможности сывороточных онкомаркеров CA 19-9 и CA 125 в качестве неинвазивного инструмента в диагностике прогрессирующего фиброза легких и требуют дальнейших исследований и проспективного наблюдения для оценки диагностической и прогностической роли исследуемых биомаркеров, а также определения их места в клинической практике.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, микроциркуляция, COVID-19, онкомаркеры, прогрессирующий фибротический фенотип, биомаркеры

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (протокол № 2/2 от 21 февраля 2023 г.). Одобрение и процедура проведения протокола получена согласно принципам Хельсинкской конвенции.

Информированное согласие. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Для цитирования: Щепихин Е. И., Шмелёв Е. И., Эргешов А. Э. Перспективная роль онкомаркеров CA 19-9 и CA 125 в диагностике прогрессирующего фиброза легких // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 37–45. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45. EDN: https://elibrary.ru/JGAKXH.

The Promising Role of Oncomarkers CA 19-9 and CA 125 in the Diagnosis of Progressive Pulmonary Fibrosis

Evgeniy I. Shchepikhin[1,2] ✉, **Evgeniy I. Shmelev**[1], **Atadzhan E. Ergeshov**[1,3]

[1] Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
[2] Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Moscow, Russia
[3] Russian University of Medicine, Moscow, Russia

✉ shhepikhin11@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study to study the role of serum glycoproteins CA 19–9 and CA 125 as a potential non-invasive biomarker of progressive fibrosis in interstitial lung diseases.

Materials and methods. The study included 77 patients with interstitial diseases. Based on the presence/absence of signs of progression over the previous 6 months, patients were divided into 2 groups. All patients underwent forced spirometry, body plethysmography, diffusion test, computed tomography of the chest, and a study of serum concentrations of CA 19-9 and CA 125.

Results. In the group of patients with a progressive fibrotic phenotype of interstitial lung diseases (ILD), higher levels of CA 19-9 and CA 125 were detected. A correlation of the studied level of tumor markers with parameters of pulmonary function and the severity of interstitial changes in lung changes according to computed tomography of the chest was shown (Warrick test).

Conclusion. The data obtained demonstrate the capabilities of non-invasive diagnosis of PF-ILD and require further research and prospective observation to assess the diagnostic and prognostic role of the studied biomarkers, as well as determine their place in clinical practice.

Keywords: interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, microcirculation, COVID-19, tumor markers, progressive fibrotic phenotype, biomarkers

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Central Tuberculosis Research Institute (Protocol No. 2/2 of February 21, 2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Informed consent. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

For citation: Shchepikhin EI, Shmelev EI, Ergeshov AE. The promising role of oncomarkers CA 19-9 and CA 125 in the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):37–45. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45. EDN: https://elibrary.ru/JGAKXH.

© Щепихин Е. И., Шмелёв Е. И., Эргешов А. Э., 2024
© Shchepikhin E. I., Shmelev E. I., Ergeshov A. E., 2024

Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — обширная группа патологических состояний, различающихся как в патогенетическом, клиническом, так и прогностическом смыслах. Недавняя пандемия новой коронавирусной инфекции (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) не только значимо модифицировала естественное течение предсуществующих ИЗЛ, но и возвела в особый ранг проблему интерстициальных изменений в легких в исходе перенесенного COVID-19 [1–3]. Прогностическая гетерогенность ИЗЛ проявляется в диаметрально противоположном характере их течения: респираторные симптомы и изменения в легких могут спонтанно саморазрешаться или регрессировать в условиях терапии при одних заболеваниях (например, при саркоидозе, криптогенной организующейся пневмонии и др.) и неуклонно прогрессировать при других (идиопатическом легочном фиброзе, идиопатическом плевропаренхиматозном фиброэластозе и др.). Зачастую именно развитие и темпы прогрессирующего фиброза (ПФ) легких определяют прогноз пациентов с ИЗЛ [1, 4, 5]. Неблагоприятный прогноз, схожие траектории снижения легочной функции и сопоставимая эффективность антифибротических препаратов свидетельствуют о существовании общих патобиологических механизмов, лежащих в основе прогрессирующего легочного фиброза при ИЗЛ различной этиологии [6–8]. Согласно современному состоянию проблемы, в основе дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких в настоящее время находятся правильно собранные и верно интерпре-

тированные клинико-анамнестические данные и сведения, полученные с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения, дополненные результатами функциональных и лабораторных исследований, при этом роль и место инвазивных способов морфологической диагностики имеет хоть и бесспорно важное, но весьма ограниченное место. Надежных инструментов для ранней диагностики и достоверного прогнозирования развития прогрессирующего фиброза легких в момент первичной диагностики ИЗЛ в арсенале практического здравоохранения нет. Патогенетически обоснованным, согласно современной модели прогрессирующего легочного фиброза, является изучение биомаркеров — продуктов эпителиального повреждения, к наиболее изученным из которых относятся KL-6 и сурфактантные протеины A и D (SP-A и SP-D). KL-6 представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, экспрессируемый преимущественно альвеолоцитами II типа. В разное время установлен факт повышения этого биомаркера у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией, гиперчувствительным пневмонитом, ИЗЛ, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани, саркоидозом и другими заболеваниями как в сыворотке крови, так и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Ценность такого биологического маркера показана и при динамическом наблюдении, выявившем обратную корреляцию уровня KL-6 с функциональными показателями [9–11]. Важным представляется факт, что KL-6 является не просто «биомаркером-свидетелем», а проявляет важную патогенетическую роль, будучи фактором хемотаксиса для легочных фибробластов [11]. Концентрация в крови, а также в жидкости БАЛ сурфактантных протеинов — молекул, секретируемых альвеолоцитами II типа, — закономерно претерпевает изменения в условиях легочного повреждения и прогрессирующего фиброзообразования интерстиция. Так, в ряде исследований установлено, что высокий сывороточный уровень SP-A и SP-D сопряжен со снижением диффузионной способности легких (*англ*. Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide, DLco) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), а также может обладать предиктивной способностью в отношении выживаемости и риска обострений [12–14]. В последнее время стали появляться малочисленные исследования о роли онкомаркеров CA 19-9 и CA 125, продуцируемых муцин-секретирующими клетками, в частности метапластически измененным альвеолярным эпителием, для оценки прогноза пациентов с ИЗЛ [15, 16].Таким образом, актуальность изучения и практическая важность поиска биологических маркеров — предикторов прогрессирующего легочного фиброза как наиболее неблагоприятного варианта течения интерстициальных заболеваний легких независимо от этиологии не вызывает сомнения. Несмотря на то, что роль повреждения эпителия в генезе фиброза легочного интерстиция установлена давно, существующие и используемые в настоящее время маркеры эпителиального повреждения не удовлетворяют всем требованиям, которые предъявляются к идеальному биомаркеру. Высокомолекулярные гликопротеины CA 19-9 и CA 125 в ряде исследований показали свою потенциальную прогностическую полезность, однако данные весьма ограничены, что и явилось обоснованием целесообразности изучения этих биомаркеров в рамках настоящего исследования.

Цель исследования — установить роль сывороточных гликопротеинов CA 19-9 и CA 125 как потенциальных неинвазивных биомаркеров прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

Материалы и методы

Проведено поперечное обсервационное исследование, в которое было включено 77 пациентов с ИЗЛ: 46 женщин и 31 мужчина (59,7 % и 40,3 % соответственно) в возрасте от 26 до 84 лет. У всех пациентов диагноз ИЗЛ установлен на основании анамнестических, клинико-лабораторных, функциональных и компьютерно-томографических данных путем мультидисциплинарного обсуждения, руководствуясь отечественными и международными руководствами и рекомендациями (клинические рекомендации «Идиопатический легочный фиброз» (2021), «Саркоидоз» (2019); ERS Clinical Practice Guidelines on Treatment of Sarcoidosis (2021), Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2018); Diagnosis and Management of Connective

Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in Australia and New Zealand: A Position Statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand (2020); Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2020)) [2, 16–20].

Критерии включения в исследование:

1) возраст пациентов старше 18 лет;
2) наличие интерстициальных изменений в легких на компьютерной томограмме органов грудной клетке высокого разрешения (ВРКТ);
3) длительность периода с момента выявления интерстициальных изменений в легких на ВРКТ до момента включения в исследование не менее 6 месяцев;
4) наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в исследование:

1) хронические заболевания в стадии декомпенсации (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет с наличием макро- и микрососудистых осложнений);
2) острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе;
3) пациенты с установленным диагнозом злокачественного новообразования любой локализации.

Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки на аппарате Somatom Emotion 16 фирмы Siemens (Германия). КТ проводилась в режиме высокого разрешения с использованием стандартного алгоритма. При задержке дыхания от 10 до 30 с., скорости движения стола 5 мм/с. и коэффициенте смещения (Pitch) 1,5 мм толщина томографического среза составляла 0,6 мм. Анализировалось наличие таких рентгенологических симптомов, как ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазии и наличие субплеврально расположенных многослойных кистозных структур (симптом «сотового легкого»). Для полуколичественной оценки выраженности интерстициальных изменений в легких использовался метод, предложенный Дж. Х. Уорриком и др. (*англ.* J. H. Warrick et al.), 1991 [21]. В качестве потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких нами исследовался сывороточный уровень высокомолекулярных гликопротеинов CA 19-9 и CA 125 с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа по технологии Architect, Abbott (США).

На момент включения в исследование медиана длительности заболевания составила 96 недель. Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы в соответствии с наличием или отсутствием признаков прогрессирования легочного фиброза (ПФ) за 6 месяцев, предшествующих включению в исследование. В качестве критериев прогрессирования легочного фиброза оценивалось:

1) нарастание респираторных симптомов;
2) функциональные критерии прогрессирования (абсолютное снижение ФЖЕЛ на 5 % и более и (или) абсолютное снижение DLco на 10 % и более от исходного);
3) нарастание признаков фиброза на ВРКТ области грудной клетки.

При наличии двух критериев ПФ пациенты были распределены в группу ПФ-ИЗЛ, при отсутствии или наличии только одного критерия ПФ — в группу непрогрессирующих ИЗЛ. Таким образом в группу ПФ-ИЗЛ отнесено 28 пациентов, в группу непрогрессирующих ИЗЛ — 49.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических инструментов Microsoft Excel 2016 и программы StatTech 3.1.3 (ООО «Статтех», Россия). Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Имеющие нормальное распределение количественные показатели описывались с помощью средних арифметических (*англ.* Mean, M) и стандартных отклонений (*англ.* Standard Deviation, SD), а также границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего

и верхнего квартилей [Q_1; Q_3]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, распределенному нормально, при соблюдении условия равенства дисперсий выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента. Межгрупповые сравнения по количественному показателю, не соответствующему критериям нормального распределения, выполнялись с использованием *U*-критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей в анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности использовался χ^2-критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0{,}05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, ρ (при распределении показателей, отличном от нормального). Основные характеристики пациентов обеих исследуемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов обеих групп

Показатель	Непрогрессирующие ИЗЛ, *n* = 49	ПФ-ИЗЛ, *n* = 28	*p*
Возраст (годы), Me [Q_1; Q_3]	59 [48; 64]	62 [48; 68]	0,280
Длительность заболевания (недели), Me [Q_1; Q_3]	80 [32; 176]	138 [54; 396]	0,098
Пол, *n* (%): мужской женский	 19 (38,8) 30 (61,2)	 12 (42,9) 16 (57,1)	 0,725
$ОФВ_1$ (л), Me [Q_1; Q_3]	2,4 [2; 2,9]	1,6 [1,3; 2,3]	<0,001
$ОФВ_1$ (%), M (SD) [95 % ДИ]	91 (20) [85; 97]	66 (22) [57; 75]	<0,001
ФЖЕЛ (л), Me [Q_1; Q_3]	3 [2,4; 3,9]	2,3 [1,8; 2,8]	<0,001
ФЖЕЛ (%), M (SD) [95 % ДИ]	94 (24) [87; 101]	71 (16) [64; 78]	<0,001
Индекс Генслера (%), Me [Q_1; Q_3]	80 [75; 85]	81 [72; 87]	0,934
DLco (%), Me [Q_1; Q_3]	60 [43; 74]	28 [23; 38]	<0,001
Выраженность интерстициальных изменений в легких на КТ органов грудной клетки по шкале Дж. Х. Уоррика и др., 1991, M (SD) [95 % ДИ]	12 (3) [11; 13]	16 (5) [14; 19]	<0,001

Нозологическая структура обеих групп значимо различалась. В группе непрогрессирующих ИЗЛ в нозологической структуре преобладали пациенты с саркоидозом (22 (44,9 %)), а в группе ПФ-ИЗЛ — пациенты с хроническим гиперчувствительным пневмонитом (15 (53,6 %)). Подробная характеристика нозологической структуры представлена в табл. 2.

Таблица 2

Нозологическая структура обследуемых пациентов

Диагноз	Прогрессирование ИЗЛ, *n* (%)		*p*<
	Непрогрессирующие, *n* = 49	Прогрессирующие, *n* = 28	
ИЛФ	0 (0,0)	4 (14,3)	0,001
Хронический гиперчувствительный пневмонит (хр.ГП)	4 (8,2)	15 (53,6)	
Интерстициальная пневмония с аутоиммуными признаками (ИПАП)	5 (10,2)	3 (10,7)	
Саркоидоз	22 (44,9)	6 (21,4)	
Постковид ИЗЛ	15 (30,6)	0 (0,0)	
Криптогенная организующаяся пневмония	1 (2,0)	0 (0,0)	
Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ	1 (2,0)	0 (0,0)	
Хроническая эозинофильная пневмония	1 (2,0)	0 (0,0)	

Результаты

В рамках настоящего исследования в качестве потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких нами исследовался сывороточный уровень высокомолекулярных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125. В результате исследования установлено, что в группе пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдалась бóльшая сывороточная концентрация СА 19-9 и СА 125, в сравнении с пациентами группы непрогрессирующих ИЗЛ, при этом межгрупповые различия были статистически значимыми, $p < 0{,}001$ (табл. 3).

Таблица 3

Сывороточная концентрация СА 19-9 и СА 125 у пациентов с ИЗЛ

Показатель	Me [Q_1; Q_3]		*p*
	Непрогрессирующие ИЗЛ, *n* = 49	ПФ-ИЗЛ, *n* = 28	
СА 19-9, ЕД/мл	4 [2; 13]	17 [8; 78]	<0,001
СА 125, ЕД/мл	17 [12; 24]	53 [38; 86]	<0,001

Для оценки взаимосвязей СА 19-9 и СА 125 проведен корреляционный анализ. Анализировались направление, теснота и статистическая значимость связи сывороточных концентраций каждого из анализируемых высокомолекулярных гликопротеинов с параметрами легочной функции (ФЖЕЛ, односекундным объемом форсированного выдоха ($ОФВ_1$) и DLco), выраженностью интерстициальных изменений в легких на КТ органов грудной клетки по шкале Уоррика. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

Характер корреляционных связей между концентрацией СА 19-9 в сыворотке крови, показателями легочной функции и распространенностью изменений на КТ органов грудной клетки

Показатель	Характеристика корреляционной связи СА 19-9		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	*p*
$ОФВ_1$ (л)	–0,226	Слабая	0,085
$ОФВ_1$ (% от должн.)	–0,147	Слабая	0,266
ФЖЕЛ (л)	–0,248	Слабая	0,058
ФЖЕЛ (% от должн.)	–0,134	Слабая	0,312
DLco (% от должн.)	–0,309	Умеренная	0,016
Балл по шкале Дж. Х. Уоррика и др., 1991	0,374	Умеренная	0,004

Таким образом, установлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты показателя СА 19-9 с показателем DLco (% от должн.), а также прямая связь с показателем суммарной оценки интерстициальных изменений в легких на КТ органов грудной клетки по шкале Дж. Х. Уоррика и др. (1991). Аналогичным образом выполнен корреляционный анализ с показателем СА 125.

Таблица 5

Характеристика корреляционных связей между концентрацией СА 125 в сыворотке крови, показателями легочной функции и распространенностью изменений на КТ органов грудной клетки

Показатель	Характеристика корреляционной связи СА 125		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	*p*
$ОФВ_1$ (л)	–0,379	Умеренная	0,003
$ОФВ_1$ (% от должн.)	–0,284	Слабая	0,031
ФЖЕЛ (л)	–0,335	Умеренная	0,01
ФЖЕЛ (% от должн.)	–0,247	Слабая	0,062
DLco (% от должн.)	–0,233	Слабая	0,076
Балл по шкале Дж. Х. Уоррика и др., 1991	0,063	Нет связи	0,646

В результате проведенного анализа выявлена значимая слабая обратная корреляционная взаимосвязь показателя CA 125 и показателя односекундного объема форсированного выдоха. Также установлена значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты с показателем ФЖЕЛ (л).

Обсуждение

Целью настоящего исследования явилось изучение потенциальной роли онкомаркеров CA 19-9 и CA 125, традиционно используемых как биомаркеры муцинсекретирующих опухолей и овариальных неоплазий, в диагностике ПФ-ИЗЛ. Поводом для инициации подобного исследования послужило то, что в 2017 г. опубликованы данные мультицентрового проспективного исследования PROFILE, показавшие значимую прогностическую роль онкомаркеров CA 19-9 и CA 125 при ИЛФ. Продемонстрирована бóльшая экспрессия таких углеводных антигенов в участках фиброзного ремоделирования легочной ткани и статистически достоверные различия их сывороточной концентрации у пациентов в зависимости от отсутствия или наличия прогрессирования легочного фиброза [22]. По всей видимости, растущие сывороточные концентрации этих маркеров у пациентов с ПФ могут быть обусловлены метаплазией поврежденного альвеолярного эпителия, т. е. увеличением массы клеток, секретирующих муцины, так называемой бронхиолизацией альвеол. Таким образом, CA 19-9 и CA 125 стоят в одном ряду с такими биологическими маркерами как KL-6, сурфактантные протеины, и могут быть объедены в единую группу биологических маркеров эпителиального повреждения и анормальной репарации. Однако ни сурфактантые протеины, ни KL-6, несмотря на долгие годы изучения, не приблизились к имплементации в реальную клиническую практику [23–26]. Настоящие роль и место CA 19-9 и CA 125 в клинической практике еще предстоит изучить. В представленном исследовании выявлена статистически значимая межгрупповая разница с сывороточной концентрации CA 19-9 и CA 125, а именно большее содержание таких высокомолекулярных гликопротеинов в сыворотке крови пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом. Примечателен и факт наличия статистически значимой обратной корреляционной связи CA 19-9 с показателем диффузионной способности легких и прямой корреляционной связи с выраженностью интерстициальных изменений в легких на ВРКТ по данным шкалы Уоррика. Также удалось установить корреляционную связь сывороточной концентрации CA 125 с показателями форсированного выдоха ($ОФВ_1$ и ФЖЕЛ). Таким образом, в настоящем исследовании показана взаимосвязь изучаемых онкомаркеров с ключевыми показателями, используемыми в качестве критериев прогрессирующего фиброза: параметрами легочной функции и распространенностью фиброзных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом наблюдаются бóльшие сывороточные концентрации гликопротеинов CA 19-9 и CA 125, а степень их повышения коррелирует с функциональными показателями и распространенностью интерстициальных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли этих онкомаркеров в диагностике прогрессирующего легочного фиброза, однако окончательное суждение об их месте в клинической практике требует дальнейшей валидации.

Список литературы | References

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(10):958–968. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230.
2. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Demura SA, Il'kovich MM, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal Guidelines. *PULMONOLOGIYA*. 2016;26(4):399–419. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
3. Adegunsoye A, Ryerson CJ. Diagnostic classification of interstitial lung disease in clinical practice. *Clinics in Chest Medicine*. 2021;42(2):251–261. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.002.

4. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*. 2020;55(6):2000085. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020.
5. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaolaet M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*. 2018;27(150):180076. DOI: https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018.
6. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:797292. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2021.797292.
7. Confalonieri P, Volpe MC, Jacob J, Maiocchi S, Salton F, Ruaro B, et al. Regeneration or repair? The role of alveolar epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Cells*. 2022;11(13):2095. DOI: https://doi.org/10.3390/cells11132095.
8. Okuda R, Aoshiba K, Matsushima H, Ogura T, Okudela K, Ohashi K. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype: Comparison of idiopathic pulmonary fibrosis, connective tissue disease-associated interstitial lung disease, and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(3):857–864. DOI: https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.11.
9. Zhang H, Chen L, Wu L, Huang J, Li H, Wang X, et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(16): e19493. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019493.
10. Jehn LB, Costabel U, Boerner E, Wälscher J, Theegarten D, Taube C, et al. Serum KL-6 as a biomarker of progression at any time in fibrotic interstitial lung disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):1173. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm12031173.
11. Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, Inoue Y, Abe M, Hiwada K. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1997;17(4):501–507. DOI: https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.4.2253.
12. Zhong D, Wu C, Bai J, et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(16): e19695. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019695.
13. Wang K, Ju Q, Cao J, Tang W, Zhang J. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(23): e7083. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007083.
14. Elhai M, Avouac J, Allanore Y. Circulating lung biomarkers in idiopathic lung fibrosis and interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases: Where do we stand? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(3):480–491. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.01.006.
15. Kwon BS, Kim ES, Lim SY, Song MJ, Kim YW, Kim HJ, et al. The significance of elevated tumor markers among patients with interstitial lung diseases. *Scientific Reports*. 2022;12(1):16702. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-20683-w.
16. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Baranova OP, Borisov SE, Geppe NA, et al. Sarcoidosis: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(6):806–833. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833.
17. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 2021;58(6):2004079. DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020.
18. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(5):e44–e68. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST.
19. Jee AS, Sheehy R, Hopkins P, Corte TJ, Grainge C, Troy LK, et al. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2021;26(1):23–51. DOI: https://doi.org/10.1111/resp.13977.
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2020;202(3):e36–e69. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST. Erratum in: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(1):150–151. Erratum in: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;206(4):518.
21. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *The Journal of Rheumatology*. 1991;18(10):1520–1528. PMID: 1765976.
22. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, Porte J, Habgood A, Fahy WA, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(12):946–955. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30430-7.

23. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020;158(2):646–659. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037.
24. Watase M, Mochimaru T, Kawase H, Shinohara H, Sagawa S, Ikeda T, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for progressive fibrosing interstitial lung disease. *PLoS One*. 2023;18(3):e0283288. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283288.
25. Nathan N, Corvol H, Amselem S, Clement A. Biomarkers in Interstitial lung diseases. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2015;16(4):219–224. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.05.002.
26. Jee AS, Sahhar J, Youssef P, Bleasel J, Adelstein S, Nguyen M, et al. Review: Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis associated interstitial lung disease — frontiers and horizons. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;202:40–52. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.014.

Информация об авторах

Евгений Игоревич Щепихин ✉ — заведующий дифференциально-диагностическим отделением Клиники № 1, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия; врач-пульмонолог, аспирант отделения дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: shhepikhin11@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9146-0904

Евгений Иванович Шмелёв — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: cniit@ctri.tu
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1908-5601

Атаджан Эргешович Эргешов — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; профессор кафедры фтизиатрии, Российский университет медицины, Москва, Россия.

E-mail: cniit@ctri.tu
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2494-9275

Information about the authors

Evgeniy I. Shchepikhin ✉ — Head of the Differential-Diagnostic Department, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Moscow, Russia; Pulmonologist, Postgraduate Student of the Department Differential Diagnosis of Tuberculosis of the Lungs, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: shhepikhin11@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9146-0904

Evgeniy I. Shmelev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief] Researcher of the Differential Diagnostics Department of Tuberculosis of the Lughs, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: cniit@ctri.tu
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1908-5601

Atadzhan E. Ergeshov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

E-mail: cniit@ctri.tu
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2494-9275

Рукопись получена: 06.12.2023. Одобрена после рецензирования: 12.12.2023. Принята к публикации: 22.12.2023.

Received: 06.12.2023. Revised: 12.12.2023. Accepted: 22.12.2023.

УДК 616.12-07
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-46-59
https://elibrary.ru/JPTCEU

Маркеры деградации коллагена при ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией

Мураз Акбар оглы Шамбатов✉, Надежда Владимировна Изможерова, Артём Анатольевич Попов, Ирина Фёдоровна Гришина, Елена Владимировна Кудрявцева, Владимир Викторович Базарный, Лариса Георгиевна Полушина, Максим Александрович Копёнкин

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ Muraz.shambatov@rambler.ru

Аннотация

Введение. Ремоделирование миокарда — последствие или предиктор развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Ключевой процесс в ремоделировании миокарда — деградация волокон коллагена, опосредуемая активностью матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора.

Цель исследования — выявить ассоциации между сывороточной концентрацией матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1), структурно-геометрическим ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией у пациенток с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В одномоментное исследование включены 84 женщины в постменопаузе. Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали по результатам эхокардиографии в соответствии с классификацией Ганау (*англ.* Ganau). У женщин с нормальными значениями индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определялись следующие типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ — при относительной толщине стенки (ОТС) ≤0,42; концентрическое ремоделирование (КР) ЛЖ — при ОТС >0,42. У пациентов со значениями ИММЛЖ выше нормальных выделяли два типа ремоделирования: в случае, если значение ОТС превышало 0,42, то верифицировали концентрическую гипертрофию (КГ) ЛЖ; если значение ОТС было менее 0,42 — эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью тканевой допплерографии посредством оценки трансмитрального кровотока с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения и предсердной систолы, времени замедления раннего диастолического наполнения. Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ определяли при наличии трех любых критериев из четырех: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу e` (септальная) <7 см/с и (или) e` (боковая) <10 см/с; E/e` > 14; индексированный объем ЛП >34 мл/м$^2$; скорость трикуспидальной регургитации >2,8 см/с. ДД I степени (или замедленная релаксация) определяли при E/A ≤ 0,8 и скорости E ≤ 50 см/с. При наличии как минимум двух критериев из перечисленных: E/e` > 14; объемный индекс левого предсердия ≥34 мл/м^2; скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с, — определяли II степень ДД (псевдонормальный тип). При E/A > 2 определяли III степень ДД (рестриктивный тип). Иммунохимический анализ сыворотки включал в себя определение сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Statistica 13.0. Данные представлены в виде — медиана (Q_1–Q_3). Различия оценивали с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни и Крускала — Уоллиса. Различия признавались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Медиана концентрации ММП-9 в выборке составила 2 295,00 (923,60–4 114,00) нг/мл, ТИМП — 1–17 010,00 (16 780,00–17 170,00) нг/мл. При оценке морфометрических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка установлено, что нормальную геометрию имели 29 пациенток (35 %), у 6 (7 %) выявлено концентрическое ремоделирование миокарда, в 21 случае (25 %) выявлена концентрическая гипертрофия миокарда, в 28 (33 %) установлена эксцентрическая гипертрофия миокарда. При оценке структуры сердечно-сосудистых заболеваний и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда не выявлено. Выявлены статистически значимые

различия сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с различными структурно-геометрическими вариантами ремоделирования. ДД ЛЖ выявлена у всех пациенток, включенных в исследование: I степень выявлена у 25 пациенток (30 %), II степень определена в 59 случаях (70 %). При оценке структуры коморбидной патологии и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различной степенью ДД ЛЖ не выявлено. Посредством непараметрического критерия Манна — Уитни определены статистически значимые различия значений ММП-9 у пациенток с I и II степенями ДД.

Обсуждение. В патофизиологических условиях протеолитические свойства ММП-9 способствуют стимуляции иммунного ответа, инициируя и усугубляя прогрессирование заболевания. Оценка сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с артериальной гипертензией может являться маркером ремоделирования ЛЖ.

Заключение. Выявлено повышение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы 9 типа и снижение концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа у пациенток с артериальной гипертензией, ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ. Концентрация ММП-9 ассоциирована со степенью диастолической дисфункции и структурно-геометрическим типом ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа 9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, диастолическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность, сохранная фракция выброса, трансторакальная эхокардиография, недифференцированная дисплазия соединительной ткани

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 18 сентября 2020 г.).

Информированное согласие. Всеми участниками подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Маркеры деградации коллагена при ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. А. Попов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 46–59. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-46-59. EDN: https://elibrary.ru/JPTCEU.

Markers of Collagen Degradation in Remodeling and Diastolic Dysfunction of Left Ventricle in Patients with Arterial Hypertension

Muraz A. Shambatov ✉, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Irina F. Grishina, Elena V. Kudryavceva, Vladimir V. Bazarnyj, Larisa G. Polushina, Maksim A. Kopenkin

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ Muraz.shambatov@rambler.ru

Abstract

Introduction. Myocardial remodeling is a consequence or predictor of several cardiovascular diseases. The key process in myocardial remodeling is the degradation of collagen fibers, mediated by the activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor.

The aim of this study was to evaluate serum levels of matrix metalloproteinase type 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 in female patients with arterial hypertension, myocardial remodeling, and diastolic dysfunction.

Materials and methods. A cross-sectional study that included 84 postmenopausal women. All patients underwent echocardiography. Left ventricular remodeling was assessed according to Ganau classification, and diastolic function was evaluated using transmittal flow parameters. Serum analysis included the determination of MMP-9 and TIMP-1 levels using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The median concentration of MMP-9 in the sample was 2 295.00 (923.60–4 114.00) ng/ml, TIMP — 1–17 010.00 (16 780.00–17 170.00) ng/ml. When evaluating the echocardiographic parameters of the patients included in the study, changes were revealed that indicate structural and functional remodeling of the LV and DD. 29 patients (35 %) had normal geometry, 6 patients (7 %) had concentric myocardial remodeling, 21 patients (25 %) had concentric myocardial hypertrophy, 28 cases (33 %) had eccentric myocardial hypertrophy. Statistically significant changes in the activity of MMP-9 and TIMP-1 were revealed in patients with various structural and geometric variants of remodeling.

DD was detected in all patients included in the study: I degree was detected in 25 patients (30 %), II degree was determined in 59 cases (70 %). Using one-way analysis of variance, statistically significant differences in the level of MMP-9 in patients with grades I and II DD were determined. MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 in patients with grade II DD are significantly higher than in patients with grade I.

Discussion. Under pathophysiological conditions, the proteolytic properties of MMP-9 contribute to the stimulation of the immune response, initiating pathogenesis and aggravating the progression of the disease. Evaluation of the activity of MMP-9 and TIMP-1 in patients with arterial hypertension may be a marker of myocardial remodeling.

Conclusion. An increase in the activity of matrix metalloproteinase type 9 and a decrease in the activity of a tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 were revealed in patients with arterial hypertension, myocardial remodeling and LV diastolic dysfunction. The level of MMP-9 is associated with the degree of diastolic dysfunction and the structural-geometric type of LV remodeling.

Keywords: matrix Metalloproteinase 9, tissue Inhibitor of Metalloproteinases, diastolic Heart Failure, preserved ejection fraction, transthoracic echocardiography, undifferentiated Connective Tissue Dysplasia

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (protocol No. 6 of September 18, 2020).

Informed consent. All participants signed informed consent to participate in the study.

For citation: Shambatov MA, Izmozherova NV, Popov AA, Grishina IF, Kudryavceva EV, Bazarnyj VV, et al. Markers of collagen degradation in remodeling and diastolic dysfunction of left ventricle in patients with arterial hypertension. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):46–59. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-46-59. EDN: https://elibrary.ru/JPTCEU.

© Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Гришина И. Ф., Кудрявцева Е. В., Базарный В. В., Полушина Л. Г., Копёнкин М. А., 2024
© Shambatov M. A., Izmozherova N. V., Popov A. A., Grishina I. F., Kudryavceva E. V., Bazarnyj V. V., Polushina L. G., Kopenkin M. A., 2024

Введение

Внеклеточный матрикс миокарда представлен рядом высокомолекулярных белков (коллаген различных типов, ламинины, фибронектин и пр.), каждый из которых имеет физиологическую роль в сердечно-сосудистой системе [1]. Наиболее распространенным белком внеклеточного матрикса является коллаген, образующий сложную сеть, обеспечивающую трехмерную структуру и прочность волокон миокарда [1]. Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) может быть как последствием, так и предиктором развития ряда сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Ключевой процесс в ремоделировании миокарда — деградация волокон коллагена, опосредуемая активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) [2]. Наиболее распространены в миокарде ММП 1, 2, 8, 9 и 14 типов [3]. Многочисленные исследования демонстрируют значимую роль ММП и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП) в развитии патологии сердечно-сосудистой системы, ремоделировании миокарда и сосудов [2–6]. Также отмечено повышение сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа [7]. Участие ММП в ремоделировании тканей, регуляции ангиогенеза, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, апоптозе регулируется на нескольких уровнях: ядерном, клеточном, тканевом [8].

ММП-9, также называемая в литературе желатиназой-В и коллагеназой IV типа, продуцируется множеством клеток, включая эпителиальные клетки, фибробласты, кератиноциты, остеобласты, дендритные клетки, макрофаги, гранулоциты и Т-клетки [9]. Секреция ММП-9 стимулируется различными воспалительными цитокинами и факторами роста, включая интерферон-γ (*англ.* Interferon Gamma, IFN-γ), фактор некроза опухоли α (*англ.* Tumor Necrosis Factor Alpha, TNF-α), трансформирующий фактор роста β (*англ.* Transforming Growth Factor Beta, TGF-β), интерлейкин 1β (*англ.* Interleukin 1 Beta, IL-1β), фактор роста тромбоцитов (*англ.* Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) [10].

ММП-9 — ключевой фермент, определяющий регенерацию и ремоделирование тканей посредством разрушения коллагена [9, 11]. Активность ММП-9 определяет структуру внеклеточного матрикса [12, 13]. Повышенная активность ММП-9 обусловливает нарушение структуры и функции коллагена, что способствует возникновению и развитию атеросклероза [3, 14].

В организме существует биологический механизм ограничения протеолиза тканей, вызванного активными ММП, в виде секреции клетками стромы тканевых ингибиторов металлопротеиназ, которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса. ТИМП — это белки небольшого размера, которые формируют нековалентные комплексы со многими членами семейства матриксных металлопротеиназ. ТИМП обладают низкой специфичностью к ММП, и каждый ТИМП может ингибировать множество ММП с разной эффективностью. ТИМП присутствуют в тканевом матриксе и ингибируют ММП путем обратимой блокировки, связываясь с активным центром ММП в соотношении 1: 1 и формируя стабильный инактивный комплекс фермент — ингибитор. Транскрипция ТИМП регулируется теми же цитокинами и факторами роста, которые контролируют экспрессию ММП, а именно TGF-β, TNF-α, IL-1, IL-6 [15].

Многочисленные исследования подтверждают изменение активности и сывороточной концентрации ТИМП-1 и ММП-9 у пациентов со структурно-геометрическим ремоделированием миокарда ЛЖ [13]. Отмечена повышенная активность ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с увеличением толщины задней стенки левого желудочка и диастолической дисфункцией (ДД) ЛЖ [16]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНСФВ) выявлено увеличение сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 [6]. Активность и концентрация ТИМП-1 коррелируют с толщиной межжелудочковой перегородки и показателями диастолической функции [6, 17, 18].

Цель исследования — выявить ассоциации между сывороточной концентрацией ММП-9 и ТИМП-1, структурно-геометрическим ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией у пациенток с артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Проведено кросс-секционное исследование, в которое включили 84 женщины, находящиеся в постменопаузе. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, — 67 (65–70) лет, продолжительность менопаузы — 18 (16–21) лет.

Критерии включения: продолжительность периода постменопаузы не менее 5 лет, артериальная гипертензия, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие искусственного водителя ритма, сердечная недостаточность IV функционального класса, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, острый инфаркт миокарда в анамнезе или выявление зон гипокинезии при проведении эхокардиографии, реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Сбор анамнеза произведен по специально подготовленной оригинальной карте исследования.

Всем пациенткам проведена эхокардиография в 2D, допплеровском и цветном М-режимах на аппарате Mindray M7 в соответствии с современными рекомендациями [19–21].

Ремоделирование миокарда левого желудочка оценивали в соответствии с классификацией Ганау (*англ.* Ganau) [22]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м^2) рассчитывали по формуле [23]:

$$\text{ИММЛЖ} = \frac{\text{ММЛЖ}}{\text{ППТ}},$$

где ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; ППТ — площадь поверхности тела.

Нормальными признавались значения ИММЛЖ ≤95 г/м$^{2.}$ Относительная толщина стенки ЛЖ (ОТС ЛЖ) определялась по формуле [19, 20]:

$$\text{ОТС} = \frac{(\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСд})}{\text{КДРЛЖ}},$$

где ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСд — толщина задней стенки в диастолу; КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка.

У пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия (НГ) ЛЖ — при ОТС≤0,42; КР ЛЖ — при ОТС>0,42. У пациентов со значениями ИММЛЖ выше нормальных выделяли два типа ремоделирования:

1) ОТС >0,42 — верифицировали КГ ЛЖ;
2) ОТС <0,42 — эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ [22].

Диастолическую функцию (ДФ) ЛЖ оценивали с помощью тканевой допплерографии посредством оценки трансмитрального кровотока с использованием показателей максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной систолы (А), времени замедления раннего диастолического наполнения (*англ*. Deceleration Time, DT) [24, 25].

Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ определяли при наличии трех любых критериев из четырех: скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу e` (септальная) <7 см/с и (или) e` (боковая) <10 см/с; E/e` > 14; индексированный объем левого предсердия (ЛП) >34 мл/м$^2$; скорость трикуспидальной регургитации >2,8 см/с [19–21, 24]. ДД I степени (или замедленная релаксация) определяли при E/A ≤ 0,8 и скорости E ≤ 50 см/с. При наличии как минимум двух критериев из перечисленных: E/e` > 14; объемный индекс левого предсердия ≥34 мл/м^2; скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с, — определяли II степень ДД (псевдонормальный тип) [19–21, 24]. При E/A > 2 определяли III степень ДД (рестриктивный тип).

Сократительную функцию миокарда ЛЖ оценивали по методу Симпсона (*англ*. Simpson's Method) в четырех и двухкамерной апикальных позициях в B-режиме [19, 20].

Иммунохимический анализ сыворотки включал в себя определение ММП-9 и ТИМП-1 методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем RayBio (США). Для выполнения анализа применяли комплекс, включающий в себя планшетный иммуноферментный анализатор Termo Scientific Multiskan GO (Япония); вошер Thermo Scientific Wellwash (Япония), шейкер-термостат Elmi ST-3L (Латвия). Сывороточные концентрации ММП-9 и ТИМП-1 являются исследовательскими параметрами, референтные значения для них не установлены.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета Statistica 13.0 (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Мера усреднения данных — медиана (Me), мера разброса — интерквартильный размах (Q_1–Q_3). Нормальность распределения для каждого ряда экспериментальных данных предварительно оценивали с помощью *W*-теста Шапиро — Уилка. Если нормальность распределения показателей не была подтверждена для всех без исключения групп данных, применяли непараметрические методы, в частности *U*-критерий Манна — Уитни (*Z*) или *H*-тест Крускала — Уоллиса (KW-*H*) при сравнении двух или нескольких независимых выборок соответственно. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью откорректированного метода Вальда в пакете Epicalcs (Eclipse Digital Imaging, 1997) при использовании четырехпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95 % доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1,0. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке гипотез принималось равным 0,05.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета на заседании № 6 от 18 сентября 2020 г. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика исследованных больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование (*n* = 84)

Показатель	Абс.	%
Возраст, лет	67 (65–70)	
Продолжительность постменопаузы, лет	18 (16–21)	
Гипертоническая болезнь:		
1 стадия	3	4
2 стадия	32	38
3 стадия	49	58

Окончание табл. 1

Показатель	Абс.	%
Артериальная гипертензия:		
1 степень	16	19
2 степень	24	29
3 степень	44	52
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	19	22
Стенокардия напряжения	17	20
Транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе	3	3
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма	8	10
ХСН:	26	31
1 стадия	11	13
2 А стадия	15	18
2 Б стадия	0	0
3 стадия	0	0
I функциональный класс (ФК)	6	7
II функциональный класс	18	21
III функциональный класс	2	2
IV функциональный класс	0	0

При анализе частоты назначения антигипертензивных препаратов установлено, что в 30 % случаев пациенты получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); в 40 % — блокаторы рецепторов ангиотензина-II 1 типа (БРА-II); бета-адреноблокаторы (БАБ) получали 35 % пациентов; 36 % принимали тиазидные диуретики; 46 % пациенток получали гиполипидемическую терапию; 26 % — антиагрегантную терапию (табл. 2).

Таблица 2

Структура медикаментозной терапии в исследуемой выборке (*n* = 84)

Препараты	Абс.	%
иАПФ	25	30
БРА-II	34	40
БАБ	29	35
Тиазидные диуретики	30	36
Препараты центрального действия	3	4
Петлевые диуретики	3	4
Антагонисты альдостерона	2	2
Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А (3-ГМГ-КоА) редуктазы	39	46
Эзетемиб	2	2
Антиагреганты	22	26

Сывороточная концентрация ММП и ТИМП у пациенток, включенных в исследование:

ММП-9, нг/мл	2295,00 (923,60–4114,00)
ТИМП-1, нг/мл	17010,00 (16780,00–17170,00)
ММП-9/ТИМП-1, усл. Ед.	0,14 (0,05–0,24)

При оценке показателей эхокардиографии пациенток, включенных в исследование, выявлены изменения, свидетельствующие о структурно-функциональном ремоделировании ЛЖ и ДД ЛЖ (ниже представлены морфофункциональные параметры миокарда ЛЖ[1]):

переднезадний размер (ПЗР) ЛП, мм	45,00 (36,00–51,00)
индексированный объем ЛП, мл/м^2	32,00 (25,4–38,2)
индексированный объем правого предсердия (ПП), мл	23,00 (17,0–29,0)

[1] Значения представлены в виде — медиана (Q_{25}–Q_{75}).

конечный диастолический объем (КДО), мл	100,0 (89,0–110,0)
конечный систолический объем (КСО), мл	32,0 (25,5–36,0)
толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), мм	10,0 (9,25–11,0)
относительная толщина задней стенки ЛЖ (ОТЗСЛЖ), мм	0,40 (0,36–0,44)
ИММЛЖ, г/м^2	101,0 (91,0–114,0)
ударный объем (УО), мл	68,5 (59,5–74,0)
фракция выброса (ФВ), %	67,0 (62,0–70,0)
фракция укорочения (ФУ), %	39,0 (36,5–40,5)
E, см/с	65,0 (55,5–74,5)
A, см/с	74,0 (64,0–91,0)
E/A	0,83 (0,68–1,09)
e`	6,4 (5,2–7,1)
E/e`	9,8 (6,9–11,4)
DT, м/с	200,0 (174,5–226,5)
конечно-диастолическое давление (КДД), мм рт. ст.	7,00 (6,11–9,35)
конечное диастолическое напряжение стенки (КДНС) ЛЖ, дин/см^2	7,14 (6,28–10,00)

Установлено, что нормальную геометрию миокарда ЛЖ имели 29 пациенток (35 %), у 6 пациенток (7 %) выявлено концентрическое ремоделирование миокарда, в 21 случае (25 %) — концентрическая гипертрофия миокарда, в 28 случаях (33 %) — эксцентрическая гипертрофия миокарда.

Структура сердечно-сосудистых заболеваний и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда не имела (табл. 3).

Таблица 3

Клиническая характеристика пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда

Показатель	НГ (n = 29)		КР (n = 6)		КГ (n = 21)		ЭГ (n = 28)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	68,0 (65,0–70,0)		66,5 (63,0–70,0)		68,0 (67,0–70,0)		67,0 (64,5–70,0)		0,68
Продолжительность постменопаузы, лет	20,0 (17,0–22,0)		17,0 (16,0–23,0)		17,0 (15,0–20,0)		17,5 (15,5–22,0)		0,19
Гипертоническая болезнь:									
1 стадия	1	3	0	0	1	5	1	3	
2 стадия	11	38	2	33	9	43	10	36	
3 стадия	17	59	4	67	11	52	17	61	0,69
Артериальная гипертензия:									
1 степень	10	34	0	0	3	14	3	11	
2 степень	8	28	1	17	8	38	5	18	
3 степень	11	38	5	83	10	48	20	71	0,20
ИБС	6	21	2	33	5	24	6	21	0,92
Стенокардия напряжения	6	21	2	33	5	24	6	21	0,92
ТИА	0	0	1	17	1	5	1	4	0,24
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	4	14	0	0	3	14	1	4	0,37
ХСН	7	24	2	33	6	29	11	39	0,51
1 стадия	3	10	1	17	2	10	5	18	
2 А стадия	4	14	1	17	4	19	6	21	
2 Б стадия	0	0	0	0	0	0	0	0	
3 стадия	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25
I ФК	2	7	0	0	1	5	3	11	
II ФК	5	17	1	17	5	24	7	25	
III ФК	0	0	1	17	0	0	1	4	
IV ФК	0	0	0	0	0	0	0	0	0,07
иАПФ	7	24	2	33	10	48	6	21	0,16
БРА-II	11	38	1	17	8	38	14	50	0,46

Окончание табл. 3

Показатель	НГ (n = 29)		КР (n = 6)		КГ (n = 21)		ЭГ (n = 28)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
БАБ	7	24	0	0	8	38	14	50	0,06
Тиазидные диуретики	10	34	2	33	9	43	9	32	0,90
Препараты центрального действия	0	0	0	0	1	5	2	7	0,49
Петлевые диуретики	1	3	0	0	0	0	2	7	0,56
Антагонисты альдостерона	1	3	0	0	0	0	1	4	0,69
Ингибиторы 3-ГМГ-КоА редуктазы	10	34	3	50	8	38	18	64	0,44
Эзетемиб	0	0	0	0	1	5	1	4	0,56
Антиагреганты	5	17	2	33	7	33	8	29	0,79

Посредством H-критерия Крускала — Уоллиса (KW-H) выявлены статистически значимые различия сывороточной концентрации ММП-9 у пациенток с различными структурно-геометрическими вариантами ремоделирования (рис. 1).

При оценке сывороточных значений ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием миокарда статистически значимых различий не установлено (рис. 2).

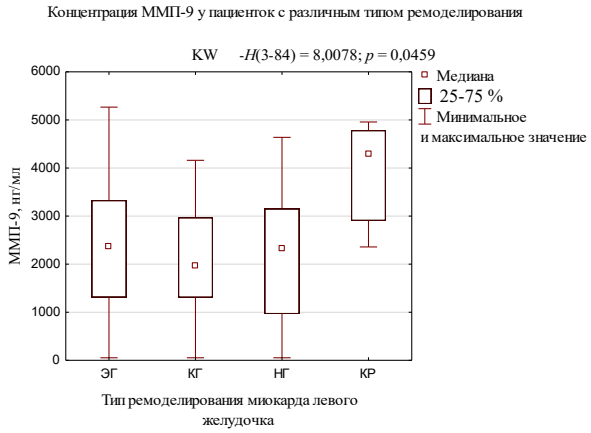


Рис. 1. Сывороточная концентрация ММП-9 у пациенток с ремоделированием ЛЖ

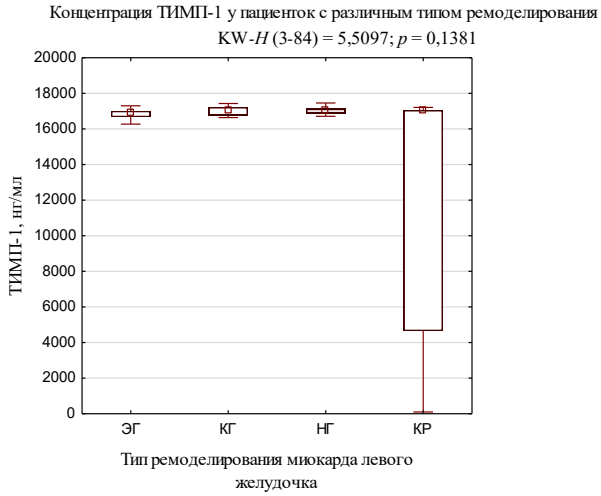


Рис. 2. Сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием ЛЖ

Статистически значимых различий не получено и при оценке соотношения ММП-9/ТИМП-1 у пациенток с различными вариантами ремоделирования миокарда (рис. 3).

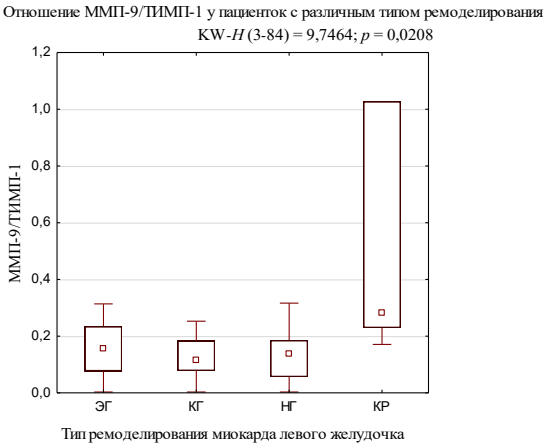


Рис. 3. Отношение ММП-9/ТИМП-1 у пациенток с ремоделированием ЛЖ

ДД ЛЖ выявлена у всех пациенток, включенных в исследование: I степень выявлена у 25 пациенток (30 %), II степень определена в 59 случаях (70 %).

При оценке структуры коморбидной патологии и медикаментозной терапии статистически значимых различий у пациенток с различной степенью ДД ЛЖ не выявлено (табл. 4).

С использованием критерия Манна — Уитни определены статистически значимые различия значений ММП-9 у пациенток с I и II степенями ДД (рис. 4).

Отношение ММП-9/ТИМП-1 у пациенток со II степенью ДД значимо выше, чем у пациенток с I степенью (табл. 5).

Таблица 4

Клиническая характеристика пациенток с различной степенью ДД

Показатель	I степень ДД (n = 59)		II степень ДД (n = 25)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	68,0 (65,0–70,0)		68,0 (65,0–70,0)		0,97
Продолжительность постменопаузы, лет	18,0 (15,0–22,0)		18,0 (16,0–20,0)		0,47
Гипертоническая болезнь:					
1 стадия	2	3	1	4	
2 стадия	21	36	11	44	
3 стадия	36	61	13	52	0,76
Артериальная гипертензия:					
1 степень	10	17	6	24	
2 степень	19	32	5	20	
3 степень	30	51	14	56	0,88
ИБС	12	20	7	28	0,44
Стенокардия напряжения	12	20	7	28	0,44
ТИА	2	3	1	4	0,15
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	5	8	3	12	0,80
ХСН	18	31	8	32	0,79
1 стадия	7	12	4	16	
2 А стадия	11	19	4	16	
2 Б стадия	0	0	0	0	
3 стадия	0	0	0	0	0,89
I ФК	5	8	1	4	
II ФК	12	20	6	24	
III ФК	1	2	1	4	
IV ФК	0	0	0	0	0,57
иАПФ	19	32	6	24	0,20
БРА-II	25	42	9	36	0,59
БАБ	23	39	6	24	0,19

Окончание табл. 4

Показатель	I степень ДД (n = 59)		II степень ДД (n = 25)		p
	абс.	%	абс.	%	
Тиазидные диуретики	24	41	6	24	0,37
Препараты центрального действия	2	3	1	4	0,89
Петлевые диуретики	3	5	0	0	0,25
Антагонисты альдостерона	2	3	0	0	0,65
Ингибиторы 3-ГМГ-КоА редуктазы	29	49	10	40	0,50
Эзетемиб	1	2	1	4	0,51
Антиагреганты	16	27	6	24	0,50

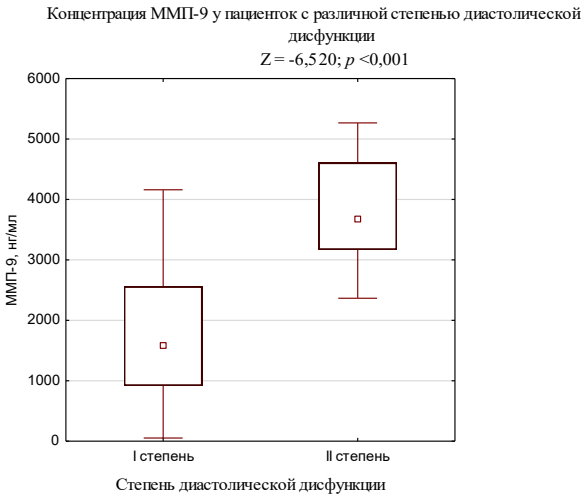


Рис. 4. Сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациенток с ДД ЛЖ

Таблица 5

Сывороточная концентрация ММП-9 и ТИМП-1 у пациенток с ДД

Показатель	I степень ДД (n = 59)		II степень ДД (n = 25)		p
	Me (Q_1–Q_3)	95 % ДИ	Me (Q_1–Q_3)	95 % ДИ	
ММП-9, нг/мл	1 583,00 (923,60–2 555,00)	911,92–1 316,34	3 669,00 (3 174,00–4 604,00)	628,11–1 119,07	<0,001
ТИМП-1, нг/мл	17 000,00 (16 750,00–17 130,00)	2 743,00–3959,47	16 990,00 (16 770,00–17 120,00)	4 223,45–7 524,65	=0,72
ММП-9/ТИМП-1, усл. ед.	0,10 (0,05–0,16)	2,54–3,66	0,23 (0,19–0,29)	6,33–11,28	<0,001

Обсуждение

Определение клинического состояния при ХСН субъективно, что обусловливает необходимость поиска лабораторных маркеров ремоделирования ЛЖ и ДД миокарда ЛЖ [13]. В пользу гипотезы о значимом влиянии деградации коллагена в развитие ремоделирования миокарда ЛЖ свидетельствуют изменения геометрии и функции миокарда у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [26, 27].

Возрастные изменения геометрии ЛЖ имеют определенную половую специфичность. Так, при наличии факторов риска и (или) явных сердечно-сосудистых заболеваний у женщин наблюдается более выраженная концентрическая гипертрофия, в то время как у мужчин, как правило, гипертрофия развивается в основном по эксцентрическому типу [28]. Концентрическое ремоделирование ЛЖ у женщин, при условии наличия аортального стеноза, ассоциируется с менее благоприятным клиническим прогнозом [29]. У женщин в постменопаузе чаще выявляется резистентная артериальная гипертензия, что обусловливает более выраженное увеличение жесткости сосудистой стенки в сравнении с женщинами, находящимися в пременопаузе [30].

В патофизиологических условиях ММП-9 активируется при повреждении и регенерации тканей, а также при заболеваниях, патогенез которых ассоциирован с воспалительными процессами: системными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью [31, 32]. В патофизиологических условиях протеолитические свойства ММП-9 способствуют стимуляции иммунного ответа, инициируя патогенез и усугубляя прогрессирование заболевания. Большое количество публикаций о ММП-9 подчеркивает важность этого фермента в контексте поиска диагностических критериев и терапевтических мишеней [31, 33, 34].

Как мы знаем, активность ММП регулируется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) и баланс отношения ММП/ТИМП может определять результирующую активность ММП, оборот тканевого матрикс и ремоделирование ткани [4, 35, 36].

Фиброз тканей ассоциирован со снижением активности ММП и увеличением активности ТИМП, активная деградация коллагена характеризуется увеличением активности ММП и снижением отношения ММП/ТИМП [9, 11, 33, 37].

Текущее исследование вступает в противоречие с некоторыми ранее проведенными, что может объясняться тем, что концентрация ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови зависит не только от активности ферментов, но и от регуляции их экспрессии и выведения из организма. Такое противоречие может объясняться тем, что ММП высвобождаются в кровь не только из тканей, но и из других источников, например из тромбоцитов или лейкоцитов. Кроме того, ТИМП, который является ингибитором ММП, также может быть выведен из организма или вступить в связь с другими белками, что приводит к снижению его сывороточной концентрации.

Проведенное исследование свидетельствует в пользу гипотезы о значимом влиянии ферментов, обусловливающих деградацию коллагена в развитии ДД и ремоделировании ЛЖ. При этом для уточнение прогностической и диагностической значимости ММП-9 и ТИМП-1 требуются дальнейшие когортные исследования с большей мощностью.

Нами получены данные, свидетельствующие о наличии ассоциации повышенной сывороточной концентрации ММП-9 и ТИМП-1 с начальными вариантами ремоделирования ЛЖ и ДД, что может иметь клиническое значение в раннем выявлении структурно-функциональных изменений миокарда.

Заключение

В настоящем исследовании у пациенток с артериальной гипертензией, ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ наблюдаются увеличение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы 9 типа и снижение концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа. Установлено, что концентрации ММП-9 и ТИМП-1 ассоциированы со степенью диастолической дисфункции и структурно-геометрическим типом ремоделирования ЛЖ. Полученные результаты могут способствовать усовершенствованию алгоритмов диагностики и лечения пациенток с артериальной гипертензией, ремоделированием миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ.

Список источников | References

1. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 2002;53(1):31–47. DOI: https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00434-5.
2. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00029.2013.
3. Rybakowski JK. Matrix metalloproteinase-9 (MMP9)— A mediating enzyme in cardiovascular disease, cancer, and neuropsychiatric disorders. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2009;2009:1–7. DOI: https://doi.org/10.1155/2009/904836.
4. Wilson EM, Gunasinghe HR, Coker ML, Sprunger P, Lee-Jackson D, Bozkurt B, et al. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2002;8(6):390–398. DOI: https://doi.org/10.1054/jcaf.2002.129659.
5. Kosmala W, Plaksej R, Przewlocka-Kosmala M, Kuliczkowska-Plaksej J, Bednarek-Tupikowska G, Mazurek W. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 in premenopausal obese women: Relationship to cardiac function. *International Journal of Obesity*. 2008;32(5):763–771. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803794.

6. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006;113(17):2089–2096. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865.
7. Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, Sharoyn YA, Gorbatenko EA, Zueva EV. Comparative analysis of prospective study data of biochemical parameters of blood serum in patients with ischemic heart disease with the presence and absence of type 2 diabetes. *Ural Medical Journal*. 2018;(7):72–78. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/jvuqtv.
8. Milyaeva NM, Kovalev VV, Bortnik EA, Sivov EV, Kudryavtseva EV, Bayazitova NN, et al. Clinical and anamnestic and biological candidates for participation in the mechanisms of genital prolapse formation in women. *Ural Medical Journal*. 2021;20(1):82–88. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-1-82-88.
9. Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017;147:1–73. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
10. Augoff K, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R, Stach K. MMP9: A tough target for targeted therapy for cancer. *Cancers*. 2022;14(7):1847. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14071847.
11. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;81:241–330. DOI: https://doi.org/10.1016/BS.APHA.2017.08.002.
12. Popov MA, Shumakov DV, Zybin DI, Gurevich LE, Ashevskaya VE, Babokin VE, et al. Role of type IV collagen and matrix metalloproteinase-9 in remodeling of the left ventricular in coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):83–87. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-83-87.
13. Shastry S, Hayden MR, Lucchesi PA, Tyagi SC. Matrix metalloproteinase in left ventricular remodeling and heart failure. *Current Cardiology Reports*. 2003;5(3):200–204. DOI: https://doi.org/10.1007/S11886-003-0049-5.
14. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease. *Physiology*. 2013;28(6):391–403. DOI: https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00029.2013.
15. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21249739.
16. Saglam M, Karakaya O, Esen AM, Barutcu I, Dogan S, Karavelioglu Y, et al. Contribution of plasma matrix metalloproteinases to development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive subjects. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2006;208(2):117–122. DOI: https://doi.org/10.1620/tjem.208.117.
17. Su W, Gao F, Lu J, Wu W, Zhou G, Lu S. Levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mrnas in patients with primary hypertension or hypertension-induced atherosclerosis. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(3):986–994. DOI: https://doi.org/10.1177/147323001204000317.
18. Ikonomidis I, Tzortzis S, Triantafyllidi H, Parissis J, Papadopoulos C, Venetsanou K, et al. Association of impaired left ventricular twisting-untwisting with vascular dysfunction, neurohumoral activation and impaired exercise capacity in hypertensive heart disease. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12):1240–1251. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.403.
19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2016;17(12):1321–1360. DOI: https://doi.org/10.1093/EHJCI/JEW082.
20. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography guidelines update. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(3):241–274. DOI: https://doi.org/10.1016/J.ECHO.2017.11.013.
21. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083.
22. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(7):1550–1558. DOI: https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-v.
23. du Bois D, du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–313. PMID: 2520314.
24. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: https://doi.org/10.1016/J.ECHO.2014.10.003.
25. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: Understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):245–257. DOI: https://doi.org/10.1016/J.JCMG.2018.12.034.

26. Shupina MI, Tereschenko YuV, Nechaeva GI, Potapov VV, Semenkin AS. Left-ventricular geometry in young persons with connective tissue dysplasia. *Lechaschi Vrach*. 2020;(7):14–20. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.26295/OS.2020.13.61.018.
27. Semenova EV, Semenkin AA, Chindareva OI, Makhrova NV, Nechaeva GI, Potapov VV, et al. Optimization of the approach to determining the dilatation of the aortic root in congenital connective tissue disorders. *Cardiology: news, opinions, training*. 2017;12(1):35–39. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.24411/2309-1908-2017-00014.
28. Neufeld IW, Rogozhina IE. Features of age-associated changes in the cardiovascular system depending on gender. *Lechenie i Profilaktika*. 2022;12(1):68–76. EDN: https://elibrary.ru/poukal.
29. Desjardin JT, Chikwe J, Hahn RT, Hung JW, Delling FN. Sex differences and similarities in valvular heart disease. *Circulation Research*. 2022;130(4):455–473. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319914.
30. Naftolin F, Friedenthal J, Nachtigall R, Nachtigall L. Cardiovascular health and the menopausal woman: The role of estrogen and when to begin and end hormone treatment [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000 Research*. 2019;8:1576. DOI: https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.15548.1.
31. Halade GV, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: A proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacology & Therapeutics*. 2013;139(1):32–40. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.03.009.
32. Shastry S, Hayden MR, Lucchesi PA, Tyagi SC. Matrix metalloproteinase in left ventricular remodeling and heart failure. *Current Cardiology Reports*. 2003;5(3):200–204. DOI: https://doi.org/10.1007/S11886-003-0049-5.
33. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:75–100. DOI: https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2017.02.001.
34. Shi Y, Ma X, Fang G, Tian X, Ge C. Matrix metalloproteinase inhibitors (MMPIs) as attractive therapeutic targets: Recent progress and current challenges. *NanoImpact*. 2021;21:100293. DOI: https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100293.
35. Glass C, Singla DK. Overexpression of TIMP-1 in embryonic stem cells attenuates adverse cardiac remodeling following myocardial infarction. *Cell Transplantation*. 2012;21(9):1931–1944. DOI: https://doi.org/10.3727/096368911X627561.
36. Polina ER, Araújo RRCV, Sbruzzi RC, Biolo A, Rohde LE, Clausell N, et al. Relationship of polymorphisms in the tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and -2 genes with chronic heart failure. *Scientific Reports*. 2018;8 (1):9446. DOI: https://doi.org/10.1038/S41598-018-27857-5.
37. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017;147:75–100. DOI: https://doi.org/10.1016/BS. PMBTS.2017.02.001.

Информация об авторах

Мураз Акбар оглы Шамбатов — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7312-415X

Надежда Владимировна Изможерова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7826-9657

Артём Анатольевич Попов — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: art_popov@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6216-2468

Ирина Фёдоровна Гришина — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: grishif@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-8643-1825

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: elenavladpopova@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2797-1926

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела общей патологии и гистологической лаборатории центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0966-9571

Лариса Георгиевна Полушина — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и гистологической лаборатории центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: polushina-larisa@bk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4921-7222

Максим Александрович Копёнкин — аспирант кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник отдела общей патологии и гистологической лаборатории центральной научно-исследовательской лаборатории, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: maximkopenkin@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6092-3734

Information about the authors

Muraz A. Shambatov — Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: Muraz.shambatov@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7312-415X

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7826-9657

Artem A. Popov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: art_popov@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6216-2468

Irina F. Grishina — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: grishif@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-8643-1825

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: elenavladpopova@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2797-1926

Vladimir V. Bazarnyi — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Head of the General Pathology Department and Histological Laboratory of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0966-9571

Larisa G. Polushina — Candidate of Sciences (Medicine), Senior Researcher of the General Pathology Department and Histological Laboratory of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: polushina-larisa@bk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4921-7222

Maksim A. Kopenkin — Postgraduate Student of the Department of Medical Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Junior Researcher of the General Pathology Department and Histological Laboratory of the Central Scientific Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: maximkopenkin@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6092-3734

Рукопись получена: 04.07.2023. Одобрена после рецензирования: 21.09.2023. Принята к публикации: 22.01.2024.

Received: 04.07.2023. Revised: 21.09.2023. Accepted: 22.01.2024.

УДК 616.37
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-60-68
https://elibrary.ru/KQQLPA

Возможности чресфистульного ультразвукового исследования в прогнозировании интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом

Станислав Игоревич Ремизов[1,2] ✉, Андрей Викторович Андреев[1,2], Владимир Моисеевич Дурлештер[1,2], Сергей Александрович Габриэль[1,2], Ольга Вячеславовна Засядько[2]

[1] Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

[2] Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

✉ masterr58@myrambler.ru

Аннотация

Введение. Оценка риска развития интраоперационных кровотечений имеет большое значение в лечении пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Цель работы — определить роль чресфистульного ультразвукового исследования в оценке риска интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Материалы и методы. С 2015 по 2019 г. в Краевой клинической больнице № 2 (Краснодар) пролечено 193 человека с инфицированным панкреонекрозом. На 1 этапе у всех пациентов были установлены дренажи различного диаметра, на 2— осуществлено удаление некротической ткани способом чресфистульной видеоскопической некрсеквестрэктомии у 48 больных (24,9 %). Перед проведением инструментальной некрсеквестрэктомии применяли разработанный метод диагностики — чресфистульное ультразвуковое сканирование –для определения соотношения расположения очагов некроза в поджелудочной железе и сосудов у 22 пациентов (11,4 %; 1 группа); метод не использовали у 26 человек (13,5 %; 2 группа).

Результаты. Количество создаваемых доступов в сальниковую сумку было следующим: у 141 пациента (73,1 %) — 3 доступа, у 52 человек (26,9 %) — 2 доступа; в забрюшинное пространство: у 102 пациентов (52,8 %) — 2 доступа, у 51 человека (26,4 %) — 1 доступ. Чресфистульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия выполнена 35 и 37 раз в 1 и 2 группах соответственно ($p > 0,05$). Чресфистульное ультразвуковое сканирование для оценки риска интраоперационного кровотечения применяли 33 раза у пациентов 1 группы. В 1 группе интраоперационные кровотечения наблюдались у 5 пациентов (23,8 %), во 2 группе — у 7 пациентов (26,9 %) ($p > 0,05$). Объем кровопотери составил (436,0±83,6) и (887,0±41,8) мл в 1 и 2 группах соответственно ($p < 0,05$). Случаев смерти вследствие интраоперационного кровотечения в обеих группах не было.

Обсуждение. Чресфистульное ультразвуковое сканирование позволяет стратифицировать пациентов: в группу высокого риска (при интимном прилежании некрозов к сосудам), среднего (на расстоянии до 15 мм) и низкого (при отдаленном расположении). В связи с этим вмешательства у пациентов с высоким риском проводились в рентген-операционной для возможности проведения эндоваскулярного гемостаза, что позволило уменьшить объем кровопотери, а также заранее создавался запас трансфузионных сред для восполнения ОЦК.

Заключение. Разработанный метод прямого чресфистульного ультразвукового сканирования позволяет проводить оценку риска интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом для осуществления своевременного гемостаза и компенсации острой кровопотери.

Ключевые слова: инфицированный панкреонекроз, миниинвазивные вмешательства, чресфистульное ультразвуковое сканирование

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинской декларации версии 2013 г.

Информированное согласие. Пациенты подписали форму информированного согласия.

Для цитирования: Возможности чресфистульного ультразвукового исследования в прогнозировании интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом / С. И. Ремизов, А. В. Андреев, В. М. Дурлештер [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 60–68. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-60-68. EDN: https://elibrary.ru/KQQLPA.

Possibilities of Transfistula Ultrasound in Predicting Intraoperative Bleeding in Patients with Infected Pancreatic Necrosis

Stanislav I. Remizov[1,2] ✉, Andrey V. Andreev[1,2], Vladimir M. Durleshter[1,2], Sergey A. Gabriel[1,2], Olga V. Zasyadko[1,2]

[1] Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

[2] Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉masterr58@myrambler.ru

Abstract

Introduction. Assessing the risk of intraoperative bleeding is of great importance in the treatment of patients with infected pancreatic necrosis.

The aim of the study — determine the role of transfistula ultrasound in assessing the risk of intraoperative bleeding in patients with infected pancreatic necrosis.

Materials and methods. From 2015 to 2019, 193 people with infected pancreatic necrosis were treated at Regional Clinical Hospital No. 2 (Krasnodar). At stage 1, drains of various diameters were installed in all patients; at stage 2, necrotic tissue was removed using transfistula videoscopic necrosequestrectomy in 48 patients (24.9 %). Before performing instrumental necrosequestrectomy, a developed diagnostic method was used — transfistula ultrasound scanning — to determine the relationship between the location of foci of necrosis in the pancreas and blood vessels in 22 patients (11.4 %; group 1); the method was not used in 26 people (13.5 %; group 2).

Results. The number of accesses created into the omental bursa was as follows: 141 patients (73.1 %) had 3 accesses, 52 people (26.9 %) had 2 accesses; into the retroperitoneal space: 102 patients (52.8 %) had 2 accesses, 51 people (26.4 %) had 1 access. Transfistula videoscopic necrosequestrectomy was performed 35 and 37 times in groups 1 and 2, respectively ($p > 0.05$). Transfistula ultrasound scanning to assess the risk of intraoperative bleeding was used 33 times in patients in group 1. In group 1, intraoperative bleeding was observed in 5 patients (23.8 %), in group 2 — in 7 patients (26.9 %) ($p > 0.05$). The volume of blood loss was (436.0±83.6) and (887.0±41.8) ml in groups 1 and 2, respectively ($p < 0.05$). There were no cases of death due to intraoperative bleeding in either group.

Discussion. Transfistula ultrasound scanning makes it possible to stratify patients: into a high-risk group (with intimate adjacency of necrosis to vessels), medium (at a distance of up to 15 mm) and low-risk (with a distant location). In this regard, interventions in high-risk patients were carried out in the X-ray operating room to allow for endovascular hemostasis, which made it possible to reduce the volume of blood loss, as well as to create a supply of transfusion media in advance to replenish the volume of blood volume.

Conclusion. The developed method of direct transfistula ultrasound scanning makes it possible to assess the risk of intraoperative bleeding in patients with infected pancreatic necrosis to achieve timely hemostasis and compensate for acute blood loss.

Keywords: infected pancreatic necrosis, minimally invasive interventions, transfistula ultrasound scanning

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The conducted study complies with the standards of the Declaration of Helsinki 2013.

Informed consent. The patient has signed an informed consent.

For citation: Remizov SI, Andreev AV, Durleshter VM, Gabriel SA, Zasyadko OV. Possibilities of transfistula ultrasound in predicting intraoperative bleeding in patients with infected pancreatic necrosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):60–68. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024–23-1-60-68. EDN: https://elibrary.ru/KQQLPA.

© Ремизов С. И., Андреев А. В., ДурлештерВ. М., Габриэль С. А., Засядько О. В., 2024
© Remizov S. I., Andreev A. V., Durleshter V. M., Gabriel S. A., Zasyadko O. V., 2024

Введение

В настоящее время хирургическое лечение местных осложнений острого панкреатита не теряет свою актуальность [1–6]. Одними из наиболее опасных и зачастую фатальных являются со-

судистые осложнения, которые встречаются в 25 % случаев [7–9]. Среди них отдельного внимания заслуживают кровотечения, особенно артериальные, т. к. их развитие обусловливает летальность, достигающую 34–52 % [10–13]. Основными патогенетическими факторами в развитии кровотечений является прогрессирование воспалительного процесса при инфицированном панкреонекрозе в сочетании с повреждающим воздействием ферментов поджелудочной железы, которые приводят к формированию псевдоаневризм или аррозии сосудистой стенки [7, 14–16]. Самым коварным является то обстоятельство, что развитие кровотечения возможно на любых этапах периоперационного периода: во время установки дренажей под ультразвуковым контролем, при проведении некрсеквестрэктомии, а также разрыве псевдоаневризмы у пациентов после перенесенного острого панкреатита [17–21]. Если диагностика сосудистых аневризм успешно проводится с помощью компьютерной томографии и такие пациенты стратифицируются в группу высокого риска, то оценка риска развития интраоперационных кровотечений вызывает затруднения [22–25]. К тому же метод компьютерной томографии имеет определенные ограничения в частоте применения, в частности, из-за лучевой нагрузки [26, 27]. Следует отметить то, что после проведенных оперативных вмешательствах на поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке информативность трансабдоминального ультразвукового исследования снижается. Это обусловлено наличием установленных дренажей, затрудняющих визуализацию. В связи с этим разработка методики чресфистульного ультразвукового сканирования для оценки риска интраоперационных кровотечений (при проведении некрсеквестрэктомии) представляется актуальной.

Цель работы — определить роль чресфистульного ультразвукового исследования в оценке риска интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2019 г. в Краевой клинической больнице № 2 (Краснодар) пролечено 193 человека с инфицированным панкреонекрозом. У всех пациентов использовали комплексную минимально инвазивную технологию хирургического лечения с применением этапного подхода. Возраст больных — от 31 до 82 лет; распределение по полу: мужчин — 127 (65,8 %), женщин — 75 (34,2 %).

На 1 этапе применяли чрескожные пункционно-дренирующие вмешательства: у 161 пациента (83,4 %) были установлены дренажи 28–32 Fr, у 32 (16,6 %) — дренажи меньшего диаметра. На 2 этапе у 48 пациентов (24,9 %) при неэффективности проводимого лечения использовали закрытую методику чресфистульной видеоскопической некрсеквестрэктомии (патент РФ № 2741465 от 26 января 2021 г.) [28]. Суть ее заключалась в удалении некротической ткани лапароскопическим инструментарием под визуальным контролем гибких оптических систем через сформированные в местах стояния дренажей свищевые ходы.

В 1 группе (22 пациента, 11,4 %) перед выполнением инструментальной некрсеквестрэктомии применялся разработанный метод прямого чресфистульного ультразвукового сканирования для оценки состояния патологического процесса, а также соотношения очагов некроза в поджелудочной железе и крупных сосудов (патент РФ № 2786978 от 27 декабря 2022 г.) [29]. Во 2 группе (26 человек, 13,5 %), некрсеквестрэктомию производили без предварительного чресфистульного ультразвукового исследования.

Способ осуществлялся следующим образом. С помощью иглы для первичного доступа производили чрескожные пункции полости сальниковой сумки и параколического пространства, после удаления стилета через просвет игл вводили 2–3 жестких проводника в сальниковую сумку и 1–2 в паракolon. Далее производили бужирование пункционного канала и вводили двухпросветные дренажи. Прямое ультразвуковое исследование проводили с 3 суток после хирургического вмешательства. Применялся линейный высокочастотный датчик диаметром 10 мм с частотой сканирования (5,5–6,5–7,5 МГц) и дистальным управляемым концом. По дренажам устанавливали жесткие патрубки, через которые (после удаления дренажей) последовательно вводили ультразвуковой датчик (рис. 1). Далее осуществляли полипозиционное сканирование поджелудочной железы и парапанкреатиче-

ской клетчатки путем изменения направления дистального конца датчика в различных плоскостях. В процессе визуализации оценивалось расположение крупных сосудистых структур и очагов деструкции. При сформированных каналах (10–12 сутки) исследование осуществляли без предварительного введения патрубков при плановой замене дренажей.

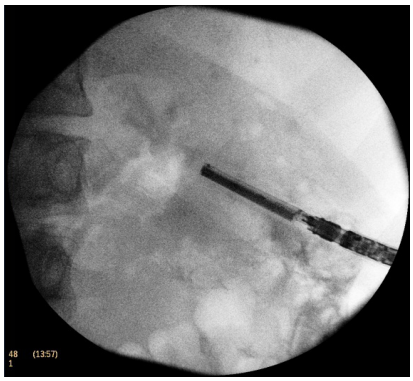


Рис. 1. Рентгенограмма: линейный ультразвуковой датчик, введенный в свищевой ход

Обработка полученных результатов с помощью программы Statistica 10. Различие средних величин (M±m)[1] оценивали по параметрическому *t*-критерию Стьюдента, различия считали статистически достоверными при $p \leq 0{,}05$. Сравнение качественных показателей осуществлялось с помощью расчета χ^2-критерия Пирсона.

Результаты

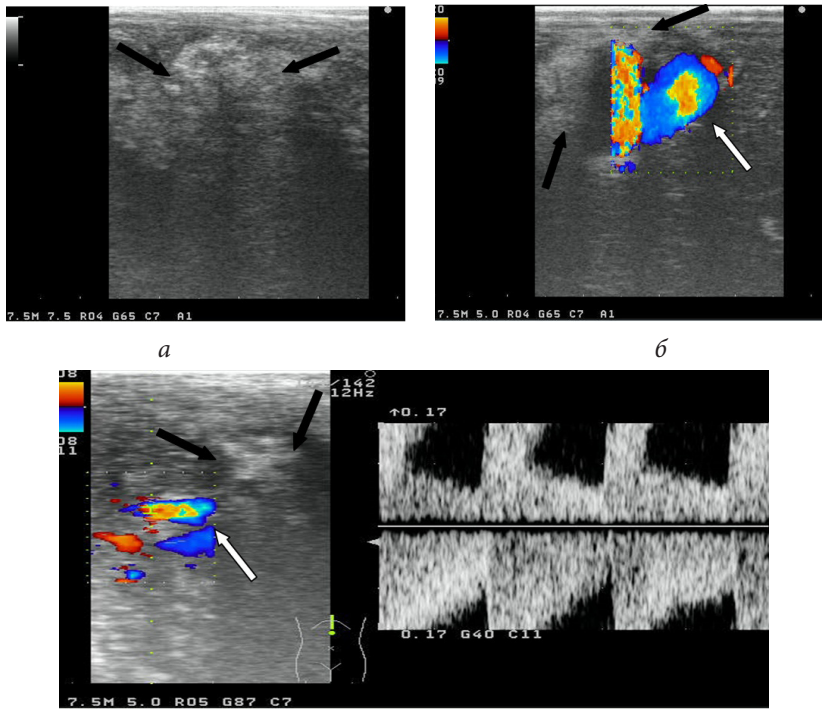
На 1 этапе комплексного минимально инвазивного лечения к поджелудочной железе создаются доступы, которые в последующем используются для проведения чресфистульного ультразвукового исследования и видеоскопической некрсеквестрэктомии. Количество доступов в сальниковую сумку было следующим: у 141 пациента (73,1 %) — 3, у 52 пациентов (26,9 %) — 2; в забрюшинное пространство: у 102 пациентов (52,8 %) — 2 доступа, у 51 пациента (26,4 %) — 1.

В 1 группе способ чресфистульного ультразвукового сканирования применялся 33 раза: у 14 пациентов (63,7 %) однократно, у 5 пациентов (22,7 %) — 2 раза, у 3 человек (13,6 %) — 3 раза. В результате исследования у 6 человек (27,3 %) обнаружено интимное прилегание очага некротической деструкции к крупным сосудистым структурам (рис. 2, *а*, *б*); у 9 пациентов (40,9 %) их взаимное положение было на расстоянии до 15 мм (рис. 2, *в*); у 7 (31,8 %) выявлена отдаленная локализация. У 7 пациентов (3,6 %) методику не удалось использовать в связи со сформированными непрямолинейными свищевыми каналами.

В 1 группе пациентов чресфистульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия выполнена 35 раз: у 13 пациентов (59,1 %) — однократно; у 5 (22,7 %) — 2 раза; у 4 (18,2 %) — 3 раза. У 4 человек (18,2 %) в процессе удаления некротической ткани развилось артериальное кровотечение в группе пациентов с интимным прилеганием очага деструкции к сосудам, которое было остановлено с помощью рентгенэндоваскулярной эмболизации. У пациентов с близким расположением (до 15 мм) кровотечение наблюдалось у 1 человека (4,5 %) и остановилось самостоятельно после перекрытия дренажей. У пациентов с отдаленным расположением очагов деструкции при проведении инструментальной некрсеквестрэктомии кровотечения не зафиксированы (табл. 1). Случаев смерти вследствие интраоперационного кровотечения в обеих группах не было.

При сравнении частоты развития интраоперационных кровотечений, в зависимости от расположения очагов деструкции и сосудов (интимное или близкое) выявлена статистически достоверная разница ($p = 0{,}026$).

[1] M — среднее значение (*англ.* Mean); m — ошибка среднего значения.



а *б*

в

Рис. 2. Ультрасонограммы сальниковой сумки:
а — в В-режиме (секвестр указан стрелкой); *б* — в режиме цветного допплеровского картирования при интимном расположении секвестра и сосудистых структур (секвестр — черная стрелка; близлежащие сосуды — белая стрелка); *в* — в режиме цветного допплеровского картирования при расположении секвестра и сосудов на расстоянии 15 мм (некротическая ткань — черная стрелка; прилегающие сосуды — белая стрелка)

Таблица 1

Частота интраоперационных кровотечений в зависимости от расположения очага деструкции и сосудистых структур в 1 группе, *n* (%)

Признак	Прилегание очага некротической деструкции к крупным сосудистым структурам, *n* = 22			p (χ^2)
	1. Интимное прилегание, *n* = 6	2. Близкое расположение (≤15 мм), *n* = 9	3. Отдаленное расположение, *n* = 7	
Развившиеся кровотечения	4 (66,7)	1 (11,1)	0 (0)	$p_{1:2}$ = 0,026 $p_{1:3}$ = 0,010
Отсутствие кровотечения	2 (33,3)	8 (88,9)	7 (100)	$p_{2:3}$ = 0,363

При сравнении частоты развития интраоперационных кровотечений в 1 группе, в зависимости от расположения очагов деструкции и сосудов выявлена значимо более высокая частота кровотечений при интимном прилегании в сравнении с близким (≤15 мм) (p = 0,026) и отдаленным расположением (p = 0,010).

Во 2 группе пациентов чресфистульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия выполнена 37 раз: у 17 пациентов (65,4 %) — однократно; у 7 пациентов (26,9 %) — 2 раза; у 2 (7,7 %) — 3 раза. По количеству вмешательств, направленных на удаление некротической ткани, в группах различий не было (χ^2 = 0,089, df 1 при p = 0,77)[1].

В целом в 1 группе интраоперационные кровотечения наблюдались у 5 пациентов (22,7 %), во 2 группе — у 7 человек (26,9 %), что не имело различий (p = 0,74).

[1] df — степень свободы (*англ.* Degree of Freedom).

Проанализирована кровопотеря, которая оценивалась путем измерения объема содержимого в медицинском аспираторе. В 1 группе минимальный объем кровопотери составил 250 мл, максимальный — 650 мл, среднее значение — (436,0±83,6) мл. Во 2 группе минимальный объем — 750 мл, максимальный — 1 050 мл, среднее значение — (887,0±41,8) мл. При сравнении объема кровопотери выявлена статистически достоверная разница в группах ($t = 4,83$, df 46 при $p < 0,05$). Во 2 группе у 3 пациентов (11,5 %) для коррекции гипотонии потребовалось введение вазопрессоров (5–10 мкг/кг/мин.), а у 2 человек (7,7 %) осуществлена интраоперационная коррекция кровопотери эритроцитной массой ((463±117) мл).

Способы остановки кровотечения указаны в табл. 2. В 1 группе открытые способы гемостаза не использовались в связи со своевременным применением эндоваскулярных методик. Во 2 группе у 2 пациентов (7,7 %) выполнена лапаротомия с последующим прошиванием сосуда в связи с отсутствием организационных возможностей экстренного применения минимально инвазивных способов. Это обстоятельство было обусловлено отсутствием оценки риска развития интраоперационного кровотечения, что не позволило своевременно подготовить бригаду эндоваскулярных хирургов.

Таблица 2

Способы остановки кровотечения в группах

Методы остановки кровотечения	1 группа, $n = 22$		2 группа, $n = 26$	
	абс.	%	абс.	%
Консервативный	1	4,5	—	
Эндоваскулярная эмболизация	4	28,2	5	19,2
Открытый гемостаз (лапаротомия)	—		2	7,7

Обсуждение

Ю. Г. Старков и др. в 1997 г. опубликовали результаты исследования, в котором проводили ультразвуковое сканирование органов брюшной полости во время лапароскопических вмешательств [30]. На наш взгляд, несмотря на все преимущества, метод диагностики имеет и определенные недостатки. Способ не всегда можно эффективно применять для визуализации поджелудочной железы вследствие интерпозиции поперечно-ободочной кишки, он требует создания дополнительного доступа под эндотрахеальным наркозом в условиях карбоксиперитонеума (что неблагоприятно сказывается на общем состоянии у ослабленных больных, а также пациентов с повышенным внутрибрюшным давлением), не предполагает возможности динамического наблюдения, а также его нельзя применять для прогнозирования интраоперационных кровотечений. Учитывая вышеуказанные недостатки, нами разработан метод чресфистульного ультразвукового сканирования и произведена оценка его возможностей для определения риска развития интраоперационного кровотечения.

Использование стандартного трансабдоминального ультразвукового исследования у оперированных больных становится затруднительным из-за наличия установленных дренажных трубок. Одним из достоинств разработанной методики чресфистульного ультразвукового сканирования является то, что она применяется как компонент комплексного минимально инвазивного хирургического лечения и не требует для своего проведения дополнительных условий. Одной из задач ее эффективного использования является соответствующая траектория, создаваемых на 1 этапе лечения свищевых каналов. В связи с этим при выполнении трансабдоминального ультразвукового исследования перед оперативным вмешательством осуществлялось планирование предстоящего вмешательства. При этом решались следующие задачи: направление пункции должно быть максимально прямолинейным, вдали от паренхиматозных и полых органов, в бессосудистой зоне.

В процессе работы опытным путем установлено, что оптимальным является следующее количество создаваемых доступов: в сальниковую сумку — 2–3; в забрюшинное пространство — 1–2. Такое число сформированных ходов позволяет производить полипозиционное сканирование поджелудочной железы из разных точек в целях определения синтопии очагов деструкции и крупных сосудистых структур. По результатам визуализации пациенты были стратифицированы в группу высокого риска (при интимном прилегании некрозов к сосудам), среднего (на расстоянии до 15 мм)

и низкого (при отдаленном расположении). Количество проводимых ультразвуковых исследований на этапе апробации и внедрения методики составило 33 у 22 пациентов. Следует отметить, что повторное сканирование производилось у пациентов в группах среднего и высокого риска. В процессе работы установлено, что повторные исследования могут быть оправданы у пациентов в группе высокого риска, в то время как в остальных случаях использование методики не давало дополнительной информации и достаточно было ее однократного применения.

Разработанный метод позволяет проводить оценку риска интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом. В связи с этим вмешательства у пациентов с высоким риском проводились в рентген-операционной с привлечением интервенционных хирургов, что позволило выполнить у 4 пациентов (28,2 %) 1 группы своевременный эндоваскулярный гемостаз с минимальной кровопотерей. К тому же это имеет большое значение и для решения вопроса о предварительном создании запаса трансфузионных сред для возможности своевременного восполнения кровопотери.

Заключение

Разработанный метод прямого чресфистульного ультразвукового сканирования позволяет проводить оценку риска интраоперационных кровотечений у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в целях принятия ряда превентивных мер для осуществления своевременного гемостаза и компенсации острой кровопотери.

Список литературы | References

1. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, Raraty MG, Polydoros F, Evans JC, et al. Outcomes from minimal access retroperitoneal and open pancreatic necrosectomy in 394 patients with necrotizing pancreatitis. *Annals of Surgery*. 2016;263(5):992–1001. DOI: https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001407.
2. Liu ZW, Yang SZ, Wang PF, Feng J, He L, Du JD, et al. Minimal-access retroperitoneal pancreatic necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: Amulticentre study of a step-up approach. *British Journal of Surgery*. 2020;107(10):1344–1353. DOI: https://doi.org/10.1002/bjs.11619.
3. Bansal A, Gupta P, Singh AK, Shah J, Samanta J, Mandavdhare HS, et al. Drainage of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis: A comprehensive overview. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(20):6769–6783. DOI: https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i20.6769.
4. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American gastroenterological association clinical practice update: Management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):67–75. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064.
5. Sagar AJ, Khan M, Tapuria N. Evidence–based approach to the surgical management of acute pancreatitis. *The Surgery Journal*. 2022;8(4):322–335. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0042-1758229.
6. Wei W, Tang Y, Peng Z, Xie J, Deng Z, Yuan T, et al. Minimal-access video-assisted retroperitoneal and/or transperitoneal debridement (VARTD) in the management of infected walled-off pancreatic necrosis with deep extension: Initial experience from a prospective single-arm study. *European Journal of Medical Research*. 2023;28(1):72. DOI: https://doi.org/10.1186/s40001-023-01030-9.
7. Evans RP, Mourad MM, Pall G, Fisher SG, Bramhall SR. Pancreatitis: Preventing catastrophic haemorrhage. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(30):5460–5468. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5460.
8. Fung C, Svystun O, Fouladi DF, Kawamoto S. CT imaging, classification, and complications of acute pancreatitis. *Abdominal Radiology*. 2020;45(5):1243–1252. DOI: https://doi.org/10.1007/s00261-019-02236-4.
9. Sabir S, Peace S, Ho C, Oi K, Le K. Giant hemorrhagic pancreatic pseudocyst: A case report and guidelines for care. *Cureus*. 2022;14(8):28398. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.28398.
10. Kirby JM, Vora P, Midia M, Rawlinson J. Vascular complications of pancreatitis: imaging and intervention. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2008;31(5):957–970. DOI: https://doi.org/10.1007/s00270-007-9138-y.
11. Ai M, Lu G, Xu J. Endovascular embolization of arterial bleeding in patients with severe acute pancreatitis. *Wideochirurgia I Inne Techniki Maloinwazyjne*. 2019;14(3):401–407. DOI: https://doi.org/10.5114/wiitm.2019.86919.
12. Radojkovic MD, Radisavljevic M, Radojkovic D, Tasic S, Nestorovic M, Stevanovic G. Embolization for gastrointestinal bleeding in patients with pancreatitis: Report of two cases and literature review. *Ulusal Travmave Acil Cerrahi Dergisi*. 2021;27(5):590–594. DOI: https://doi.org/10.14744/tjtes.2020.84333.
13. Aoki R, Kobayashi Y, Nawata S, Kamide H, Sekikawa Z, Utsunomiya D. Gastrointestinal bleeding due to the rupture of splenic artery caused by pancreatic carcinoma: A case requiring repeated transcatheter ar-

terial embolization in a short period of time. *Interventional Radiology*. 2023;8(2):88–91. DOI: https://doi.org/10.22575/interventionalradiology.2022–0034.
14. Vander Mijnsbrugge W, Laleman W, Van Steenbergen W, Heye S, Verslype C, Maleux G. Long-term clinical and radiological outcome of endovascular embolization of pancreatitis-related pseudoaneurysms. *Acta Radiologica*. 2017;58(3):316–322. DOI: https://doi.org/10.1177/0284185116648502.
15. Khurram R, Al-Obudi Y, Glover TE, Shah R, Khalifa M, Davies N. Splenic artery pseudoaneurysm: Challenges of non-invasive and endovascular diagnosis and management. *Radiology Case Reports*. 2021;16(6):1395–1399. DOI: https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.03.013.
16. Gupta P, Madhusudhan KS, Padmanabhan A, Khera PS. Indian college of radiology and imaging consensus guidelines on interventions in pancreatitis. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2022;32(3):339–354. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0042-1754313.
17. Kalas MA, Leon M, Chavez LO, Canalizo E, Surani S. Vascular complications of pancreatitis. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(22):7665–7673. DOI: https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i22.7665.
18. Jovanovic MM, Saponjski D, Stefanovic AD, Jankovic A, Milosevic S, Stosic K, et al. Giant pseudoaneurysm of the splenic artery within walled of pancreatic necrosis on the grounds of chronic pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2021;20(1):87–89. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.02.012.
19. Maatman TK, Heimberger MA, Lewellen KA, Roch AM, Colgate CL, House MG, et al. Visceral artery pseudoaneurysm in necrotizing pancreatitis: Incidence and outcomes. *Canadian Journal of Surgery*. 2020;63(3):E272–E277. DOI: https://doi.org/10.1503/cjs.009519.
20. Dhali A, Ray S, Sarkar A, Khamrui S, Das S, Mandal TS, et al. Peripancreatic arterial pseudoaneurysm in the background of chronic pancreatitis: Clinical profile, management, and outcome. *Updates in Surgery*. 2022;74(4):1367–1373. DOI: https://doi.org/10.1007/s13304-021-01208-y.
21. Dubasz K, Misbahuddin M, Graeb C, Radeleff B. Interventionenbei der pankreatitis. *Die Radiologie*. 2021;61(6):555–562. (In Germ.). DOI: https://doi.org/10.1007/s00117-021-00856-w.
22. Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: Clinical and CT evaluation. *Radiologic Clinics of North America*. 2002;40(6):1211–1227. PMID: 12479707.
23. Du J, Zhang J, Zhang X, Jiang R, Fu Q, Yang G, et al. Computed tomography characteristics of acute pancreatitis based on different etiologies at different onset times: A retrospective cross–sectional study. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2022;12(9):4448–4461. DOI: https://doi.org/10.21037/qims-21-1231.
24. Corvino F, Giurazza F, Ierardi AM, Lucatelli P, Basile A, Corvino A, et al. Splenic artery pseudoaneurysms: The role of ce-CT for diagnosis and treatment planning. *Diagnostics*. 2022;12(4):1012. DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics12041012.
25. Badour S, Mukherji D, Faraj W, Haydar A. Diagnosis of double splenic artery pseudoaneurysm: CT scan versus angiography. *BMJ Case Reports*. 2015;2015: bcr2014207014. DOI: https://doi.org/10.1136/bcr-2014-207014.
26. Liao Q, He WH, Li TM, Lai C, Yu L, Xia LY, et al. [Evaluation of severity and prognosis of acute pancreatitis by CT severity index and modified CT severity index]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2022;102(26):2011–2017. (In Chin.). DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20220424-00914.
27. Marra P, Giurazza F. Special issue on "Advances in image-guided diagnosis and treatment of abdominal diseases". *Diagnostics*. 2023;13(2):169. DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics13020169.
28. Andreev AV, Durleshter VM, Remizov SI, Gabriel SA, KuznetsovYuS, inventors; Andreev AV, Durleshter VM, Remizov SI, assignee. Sposob chresfistul'noj videoskopicheskoj nekrsekvestrektomii pri gnojno-nekroticheskom parapankreatite [Method of through fistulous videoscopic necrosequestrectomy in purulentnecrotic parapancreatitis]. Russian Federation Patent RU 2741465. 2021 January 26. (InRuss.). Available from: https://clck.ru/38VLqx [accessed at 15January 2024].
29. Andreev AV, Remizov SI, Durleshter VM, Levchenko GA, Gabriel SA, inventors; Andreev AV, Remizov SI, Levchenko GA, assignee. Sposob skanirovaniya podzheludochnoj zhelezy pri pankreonekroze [Method of through fistulous videoscopic necrosequestrectomy in purulentnecrotic parapancreatitis]. Russian Federation RU 2786978. 2022 December 27. (In Russ.). Available from: https://patenton.ru/patent/RU2786978C1 [accessed at 15 January 2024].
30. Starkov UG, Strekalovskv VP, Vishnevsky VA, Grishin NA, Verenok M, Moskin AV, et al. Intraoperative ultrasound examination in laparoscopic interventions. *Annals of HPB Surgery*. 1997;2:94–102. Available from: https://clck.ru/38VMo7 [accessed at 15 January 2024].

Информация об авторах

Станислав Игоревич Ремизов✉ — кандидат медицинских наук, хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; ассистент кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

E-mail: masterr58@myrambler.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9410-9493

Андрей Викторович Андреев — доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; профессор кафедры хирургии № 2, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.
E-mail: avandreev2007@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000–0003-0945-9400

Владимир Моисеевич Дурлештер — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургии, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; заведующий кафедрой хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.
E-mail: durleshter59@mail.ru
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7420-0553

Сергей Александрович Габриэль — доктор медицинских наук, главный врач, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; профессор кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.
E-mail: gabriel-sa@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0755-903X

Ольга Вячеславовна Засядько — клинический ординатор кафедры хирургии № 3, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.
E-mail: Zasyadkoolga@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0625-0791

Information about the authors

Stanislav I. Remizov✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Surgeon of the Department of the X-ray Surgical Diagnosis and Treatment No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; Assistant of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.
E-mail: masterr58@myrambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9410-9493

Andrey V. Andreev — Doctor of Sciences (Medicine), Head of the Department of the X-ray Surgical Diagnosis and Treatment No. 1, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; Professor of the Department of Surgery No. 2, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.
E-mail: avandreev2007@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0945-9400

Vladimir M. Durleshter — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Deputy Chief Physician for Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; Head of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.
E-mail: durleshter59@mail.ru,
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7420-0553

Sergey A. Gabriel — Doctor of Sciences (Medicine), Chief Physician, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia; Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.
E-mail: gabriel-sa@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0755-903X

Olga V. Zasyadko — Clinical Resident of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.
E-mail: Zasyadkoolga@yandex.ru
ORCID: https://orcid.or+g/0000-0003-0625-0791

Рукопись получена: 04.09.2023. Одобрена после рецензирования: 23.11.2023. Принята к публикации: 01.02.2024.

Received: 04.09.2023. Revised: 23.11.2023. Accepted: 01.02.2024.

УДК 616.37.001.5-002.4
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-69-76
https://elibrary.ru/LENHCM

Коррекция воспалительной реакции на дискретной модели острого постманипуляционного панкреатита

Максим Анатольевич Ранцев[1] ✉, Пётр Алексеевич Сарапульцев[2], Олег Николаевич Чупахин[3]

[1] Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[2] Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

[3] Институт органического синтеза имени И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

✉ r-ma@bk.ru

Аннотация

Введение. Острый постманипуляционный панкреатит (ОПП) является частым осложнением эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки. Чаще развивается острый панкреатит средней степени тяжести, чем тяжелый острый панкреатит.

Цель работы — определить влияние соединения L-17 из группы замещенных тиадиазинов на выраженность воспалительной реакции при ОПП средней степени тяжести.

Материалы и методы. Исследована выраженность воспалительной реакции при экспериментальном ОПП после операции на крысах с применением соединения L-17. В процессе настоящего исследования оценивались лабораторные показатели выраженности воспалительной реакции, включая лейкоцитарную формулу и уровень повышения концентрации основных интерлейкинов. Проанализированы морфологические данные, позволяющие провести оценку динамики клеточного состава воспалительного инфильтрата поджелудочной железы при ОПП в эксперименте.

Результаты. Показано снижение выраженности воспалительной реакции по данным лейкоцитарной формулы, концентрации цитокинов и морфологического исследования воспалительного инфильтрата поджелудочной железы.

Обсуждение. Эффективность предложенной методики операции формирования ОПП доказана развитием острого панкреатита у всех оперированных животных. Большинство методик острого панкреатита в эксперименте не обладает подобной эффективностью. Полученные данные подтверждают мнение многочисленных авторов, что вмешательства на большом дуоденальном сосочке являются фактором риска развития ОПП. В исследовании использовано соединение L-17, представитель новой группы органических соединений — замещенных тиадиазинов, обладающих дезагрегантным и антикоагулянтным действием. Эффект воздействия соединения L-17 на гемокоагуляционные показатели крови связан с противовоспалительным механизмом действия соединения L-17.

Заключение. Введение соединения L-17 при экспериментальном ОПП позволяет уменьшить выраженность воспалительной реакции.

Ключевые слова: острый панкреатит, постманипуляционный панкреатит, операция моделирования панкреатита

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (протокол заседания № 02/21 от 1 декабря 2021 г.).

Для цитирования: Ранцев М. А., Сарапульцев П. А., Чупахин О. Н. Коррекция воспалительной реакции на дискретной модели острого постманипуляционного панкреатита // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 69–76. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-69-76. EDN: https://elibrary.ru/LENHCM.

Correction of the Inflammatory Reaction in the Discrete Model of Acute Post-manipulation Pancreatitis

Maksim A. Rantsev[1]✉, **Petr A. Sarapultsev**[2], **Oleg N. Chupakhin**[3]

[1] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[2] Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

[3] I. Ya. Postovsky Insititute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

✉ r-ma@bk.ru

Abstract

Introduction. Acute post-manipulation pancreatitis (APP) is a common complication of endoscopic interventions on the major duodenal papilla of the duodenum. Moderate acute pancreatitis develops more often than severe acute pancreatitis.

The purpose of the work is to determine the effect of compound L-17 of the group of substituted thiadiazines on the severity of the inflammatory reaction in moderate severity APP.

Materials and methods. The severity of the inflammatory reaction in experimental APP after surgery in rats using the compound L-17 was studied. During this study, laboratory indicators of the severity of the inflammatory reaction were assessed, including the leukocyte count and the level of increase in the concentration of the major interleukins. Furthermore, morphological data was analyzed to allow an assessment of the dynamics of the cellular composition of the inflammatory infiltrate of the pancreas in the APP in the experiment.

Results. A decrease in the severity of the inflammatory reaction was shown according to leukocyte count, cytokine concentration, and a morphological study of the inflammatory infiltrate of the pancreas.

Discussion. The effectiveness of the proposed surgical technique for the formation of APP has been proven by the development of acute pancreatitis in all animals operated. Most experimental methods for acute pancreatitis have no such effectiveness. The data obtained confirm the opinion of numerous authors that interventions on the major duodenal papilla are a risk factor for the development of APP. The study used the compound L-17, which is a representative of a new group of organic compounds, substituted thiadiazines, which have a disaggregant and anticoagulant effect. The effect of compound L-17 on the hemocoagulation parameters of blood is associated with the anti-inflammatory mechanism of action of compound L-17.

Conclusion. Administration of compound L-17 in moderate-severity experimental APP can reduce the severity of the inflammatory reaction.

Keywords: acute pancreatitis, post-manipulation pancreatitis, pancreatitis modeling surgery

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. This study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 02/21 of December 1, 2021).

Для цитирования: Rantsev MA, Sarapultsev PA, Chupakhin ON. Correction of the inflammatory reaction in the discrete model of acute post-manipulation pancreatitis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):69–76. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-69-76. EDN: https://elibrary.ru/LENHCM.

© Ранцев М. А., Сарапульцев П. А., Чупахин О. Н., 2024
© Rantsev M. A., Sarapultsev P. A., Chupakhin O. N., 2024

Введение

Острый панкреатит по-прежнему остается актуальной проблемой современной абдоминальной хирургии. Общеизвестно, что одной из основных причин его развития является желчнокаменная болезнь [1]. Развивающиеся ее осложнения нередко служат показаниями к выполнению эндоскопических ретроградных диагностических или лечебных вмешательств на большом дуоденальном сосочке двенадцатиперстной кишки (*лат.* papilla duodeni major). Нередко вмешательства на большом дуоденальном сосочке являются методом выбора при лечении заболеваний желчевыводящих путей

и поджелудочной железы. Выполнение эндоскопических вмешательств на papilla duodeni major может осложняться развитием острого постманипуляционного панкреатита (ОПП) [2–7]. Несмотря на то, что технология и оборудование для такого вида эндоскопических вмешательств продолжают совершенствоваться, снижение частоты развития и лечение ОПП по-прежнему остается серьезной клинической проблемой. Частота возникновения ОПП, по данным многочисленных литературных источников, может достигать 3,5–15 % [2, 4–6, 8, 9]. Дискуссия о преобладании того ли иного фактора в патогенезе развития ОПП после эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке продолжается и в настоящее время. К факторам риска возникновения ОПП относят: предшествующие случаи острого панкреатита, повторные вмешательства на сосочке, дисфункцию сфинктера Одди, наличие стентирования, термическое воздействие, рубцовые (склерозирующие) изменения, пожилой или молодой возраст. До сих пор ведутся многочисленные споры относительно значимости перечисленных факторов в инициализации ОПП, особенно относительно риска гендерной принадлежности пациентов [7, 8, 10–12]. При сочетании факторов риск развития ОПП может увеличиваться до 25 % [13]. ОПП средней степени тяжести развивается до 28,8 % у больных после эндоскопических вмешательств, а тяжелой степени — в 5–10 % [2, 4, 8, 10, 14, 15]. Развитие ОПП средней степени тяжести сопровождается развитием транзиторной органной дисфункции, которая сочетается выраженной воспалительной реакцией. Это, несомненно, требует проведения комплекса интенсивной терапии, направленной на купирование явлений органной дисфункции и недопущение развития системного воспаления. Развитие системного воспаления таит в себе реальный риск усугубления органной дисфункции с развитием тяжелого течения ОПП и летального исхода.

Цель работы — определение возможности снижения выраженности воспалительной реакции при ОПП в эксперименте на примере дискретной модели введением соединения L-17 из группы замещенных тиадиазинов.

Материалы и методы

Дизайн эксперимента включал в себя выполнение 40 операций по воспроизведению экспериментальной дискретной модели ОПП. Модель заключается в формировании экспериментального ОПП в результате выполнения оперативного вмешательства — временного пережатия лигатурой основного протока поджелудочной железы и краевого сосуда двенадцатиперстной кишки — у крысы после лапаротомии под общим обезболиванием (патент РФ на изобретение № 2388063 от 27 апреля 2010 г.). Моделирование ОПП проводили на здоровых половозрелых нелинейных крысах в возрасте 4–6 месяцев средней массой 250 г.

Экспериментальные процедуры с животными одобрены этическим комитетом Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии науки (УрО РАН) (протокол заседания № 02/21 от 1 декабря 2021 г.), выполнены в соответствии с принципами Европейской конвенции по охране позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, Франция, 1986), а также нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом (*англ.* European Science Foundation, ESF), Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным (2000).

Все животные с ОПП были разделены на четыре группы: две контрольные группы (каждая по 10 особей) с ОПП без медикаментозного воздействия (группы 1 и 3) и две экспериментальные группы (каждая по 10 особей) с введением соединения L-17 (группы 2 и 4). Соединение вводилось в суточной дозе 40 мг/кг, однократно, внутривенно. Соединение L-17 (2-морфолино-5-фенил-6 H-1,3,4-тиадиазин гидробромид из группы 5-фенилзамещенных-6H-1,3,4-тиадиазин-2-аминов) синтезировано в Институте органического синтеза имени И. Я. Постовского УрО РАН группой ученых под руководством академика РАН О. Н. Чупахина. Выведение животных из эксперимента осуществляли гуманным способом в 1 и 7 сутки течения заболевания. Для оценки результатов выполняли общий анализ крови (табл. 1), исследование концентрации интерлейкинов (*англ.* Interleukin, IL) периферической крови (табл. 2) и гистоморфологическое исследование ткани воспалительного инфильтрата поджелудочной железы с подсчетом клеточного состава на 1 мм^2 (табл. 3).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета программ Statistica 12. Проверка представленных данных на нормальность выполнена тестом Шапиро — Уилка; результат его выполнения указал на нормальность распределения большинства показателей ($p > 0,05$), поэтому данные представлены в формате M±m, где M — среднее арифметическое (*англ.* Mean); m — ошибка среднего арифметического. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При сравнении лабораторных данных в 1 и 7 сутки использованы *U*-тест Манна — Уитни и тест Уилкоксона для зависимых и независимых выборок, т. к. тест Левена на гомогенность дисперсий указал на разнородность сравниваемых данных ($p < 0,05$).

Результаты

Формирование ОПП средней степени тяжести выявлено макроскопически и гистологически у всех 40 животных. В 1 сутки из эксперимента выведено по 10 животных в каждой группе. Суточной летальности в обеих группах не наблюдалось.

Таблица 1

Показатели лейкоцитарной формулы (10^9/л) и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR)

Группы животных	Лейкоциты	Гранулоциты	Лимфоциты	Моноциты	NLR
Интактные	4,1±1,43	0,71±0,35	1,4±0,69	0,09±0,04	0,5±0,01
ОПП, 1 сутки (группа 1)	4,09±0,53*	2,57±0,32*	1,38±0,32	0,15±0,05	1,83±0,31
ОПП + L-17, 1 сутки (группа 2)	2,1±0,23*†	1,18±0,13*†	0,5±0,14*†	0,06±0,02	1,9±0,44
ОПП, 7 сутки (группа 3)	4,08±0,20*	2,14±0,19*	1,26±0,18	0,29±0,03*	1,77±0,29*
ОПП + L-17, 7 сутки (группа 4)	3,05±0,19*	1,21±0,18*†	1,8±0,19*†	0,36±0,05*†	0,67±0,15*

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между интактными и группами 2–4; † — между группами 1 и 3, 2 и 4.

В 1 сутки течения экспериментального ОПП в группе 1 количество лейкоцитов находилось на верхней границе нормы — $(4,09±0,53)×10^9$/л; в группе 2 на нижней границе нормы — $(2,1±0,23)×10^9$/л. Количество гранулоцитов ($(2,57±0,32)×10^9$/л) и моноцитов ($(0,15±0,05)×10^9$/л) в группе 1 значительно превышало их количество у интактных животных (гранулоциты — $(0,71±0,35)×10^9$/л; моноциты — $(0,09±0,04)×10^9$/л) и в группе 2 (гранулоциты — $(1,18±0,13)×10^9$/л; моноциты — $(0,06±0,02)×10^9$/л). Количество лимфоцитов в группе 1 ($(1,38±0,32)×10^9$/л) находилось на уровне интактных животных ($(1,4±0,69)×10^9$/л), а в группе 2 отмечены проявления лимфопении — $(0,5±0,14)×10^9$/л. Значения NLR в группах 1 (1,83 ± 0,31) и 2 (1,9±0,44) находились на одном уровне, хотя и превышали значения интактных животных (0,5±0,01).

К 7 суткам выраженных отличий между группами 3 и 4 не выявлено. Однако количество гранулоцитов в группе 3 ($(2,14±0,19)×10^9$/л) превышало их количество в группе 4 ($(1,21±0,18)×10^9$/л). Выявлено увеличение количества моноцитов ($(0,36±0,05)×10^9$/л) и лимфоцитов ($(1,8±0,19)×10^9$/л) в группе 4 по сравнению с группой 3 ($(0,29±0,03)×10^9$/л $(1,26±0,18)×10^9$/л соответственно), а также значительное повышение NLR в группе 3 до (1,77±0,29).

Таблица 2

Концентрация интерлейкинов сыворотки крови, пг/мл

Группы животных	TNFα	IL-1β	IL-6	IL-10
Интактные	12,3±5,9	16,6±4,6	22,4±7,7	2,28±3,0
ОПП, 1 сутки (группа 1)	73,2±39,6*	119,6±35,9*	39,9±2,4*	80,3±15,0*
ОПП + L-17, 1 сутки (группа 2)	44,0±12,6*†	63,68±15,9*†	37,8±1,7*	58,4±4,3*†
ОПП, 7 сутки (группа 3)	22,1±3,0*	32,5±2,7*	34,9±2,4*	51,9±4,3*
ОПП + L-17, 7 сутки (группа 4)	31,1±6,4*	28,5±1,9*	32,7±2,9*	6,2±0,5*†

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между интактными и группами 2–4; † — между группами 1 и 3, 2 и 4.

Концентрация большинства интерлейкинов (фактор некроза опухоли (*англ.* Tumor Necrosis Factor Alpha, TNFα), IL-1 и IL-10) в группе 1 в 1 сутки течения ОПП превышала их концентрацию в группе 2. Концентрация TNFα в группе 1 составила (73,2±19,6) пг/мл, а в группе 2 — (43,96±12,6)

пг/мл, превышая значения интактных животных. Концентрация IL-1β в группе 1 ((119,6±35,9) пг/мл) была выше, чем в группе 2 ((63,7±15,9) пг/мл). Концентрация IL-6 не имела различий между группами 1 и 2: (39,9±2,4) и (37,8±1,7) пг/мл соответственно. Концентрация IL-10 в группе 1 ((80,34±18,0) пг/мл) была выше в сравнении с показателями группы 2 ((58,35±4,3) пг/мл).

К 7 суткам течения экспериментального ОПП концентрация интерлейкинов TNFα, IL-1 и IL-10 в группах 3 и 4 закономерно снижалась и была сопоставима. Концентрация IL-10 в группе 4 ((6,2±0,5) пг/мл) на фоне введения соединения L-17 была в несколько раз меньше, чем в группе 3 ((51,9±4,3) пг/мл).

Таблица 3

Клеточный состав воспалительного инфильтрата поджелудочной железы, в 1 мм²

Группы животных	Гранулоциты	Моноциты	Лимфоциты	Плазмоциты
ОПП, 1 сутки (группа 1)	14,42±0,37	2,67±0,23	1,84±0,11	0,8±0,08
ОПП + L-17, 1 сутки (группа 2)	4,94±0,36*	1,64±0,19*	4,9±0,37*	0,38±0,09*
ОПП, 7 сутки (группа 3)	16,22±0,27	2,50±0,1	2,66±0,12	0,94±0,1
ОПП + L-17, 7 сутки (группа 4)	7,2±0,32*	1,9±0,28*	4,45±0,35*	0,48±0,12*

Примечание. Различия имеют достоверную разницу при $p < 0,05$: * — между группами 1 и 2, 3 и 4.

При исследовании клеточного состава воспалительного инфильтрата поджелудочной железы количество гранулоцитов в 1 сутки в группе 1 ((14,42±0,37) в 1 мм²) превышало их количество в группе 2 ((4,94±0,36) в 1 мм²). Количество моноцитов в воспалительном инфильтрате в группе 1 ((2,67±0,23) в 1 мм²) было выше, чем в группе 2 ((1,64±0,19) в 1 мм²). Количество лимфоцитов ((4,90±0,37) в 1 мм²) в группе 2 в 1 сутки течения ОПП, напротив, превышало значения группы 1 ((1,84±0,11) в 1 мм²). Количество плазмоцитов в группе 1 ((0,8±0,08) в 1 мм²) значительно превышало их количество в группе 2 ((0,38±0,1) в 1 мм²).

Исследование воспалительного инфильтрата поджелудочной железы к 7 суткам показало значительное превышение количества гранулоцитов в группе 3 (до (16,22±0,27) в 1 мм²) в сравнении с группой 4 ((7,2±0,32) в 1 мм²). Количество моноцитов в группе 3 ((2,5±0,1) в 1 мм²) оставалось высоким по сравнению с группой 4 ((1,9±0,28) в 1 мм²). Напротив, количество лимфоцитов в группе 4 ((4,45±0,35) в 1 мм²) превышало их количество в группе 3 ((2,66±0,12) в 1 мм²). Количество плазмоцитов в сравниваемых группах незначительно отличалось от 1 суток, но оставалось более высоким в группе 3 ((0,94±0,1) в 1 мм²).

Обсуждение

Эффективность предложенной авторами методики выполнения операции по формированию ОПП в эксперименте доказана развитием острого панкреатита у всех оперированных животных. Большинство предлагаемых методик формирования острого панкреатита в эксперименте не обладает подобной эффективностью [16, 17]. Полученные результаты соответствуют литературным источникам, приводящим данные о том, что вмешательства на большом дуоденальном сосочке являются фактором риска развития острого постманипуляционного панкреатита [2–7,18–22].

Полученные нами данные анализа показателей периферической крови и морфометрии воспалительного инфильтрата позволяют говорить о снижении выраженности воспалительной реакции при экспериментальном ОПП на фоне введения соединения L-17. Введение соединения L-17 животным с экспериментальным ОПП уже в 1 сутки течения заболевания позволило снизить выработку интерлейкинов как провоспалительной, так и противовоспалительной направленности, причем к 7 суткам наблюдалось выраженное снижение секреции противовоспалительного IL-10 практически до значений интактных животных. Повышение количества моноцитов и лимфоцитов на фоне введения соединения L-17 указывает на стимуляцию регенераторных и репаративных процессов. Наиболее объективные данные получены при морфометрии воспалительного инфильтрата поджелудочной железы при экспериментальном ОПП. Выявлено, что в группах с экспериментальным ОПП происходит прогрессирование воспалительного процесса, что подтверждается увеличением количества гранулоцитов и плазмоцитов, тогда как введение соединения L-17 уже с 1 суток течения

ОПП позволяет не только снизить активность воспалительного процесса (снижение количества гранулоцитов и плазмоцитов), но и стимулирует клетки участвующие в регенераторных и репаративных процессах (увеличение количества моноцитов (или макрофагов) и лимфоцитов).

Использованное в исследовании соединение L-17 (2-морфолино-5-фенил-6 Н-1,3,4-тиадиазин, гидробромид) является представителем группы замещенных тиадиазинов, обладающих биологическим эффектом в виде дезагрегантного и некоторого антикоагулянтного действия, по данным проведенных О. Н. Чупахиным и др. [23] начальных фармакологических исследований in vivo и in vitro. Ранее выявленный эффект воздействия соединения L-17 на гемокоагуляционные показатели крови при ОПП, вероятно, связан с его противовоспалительным механизмом действия, что соответствует литературным данным о связи воспалительной реакции и коагулопатических нарушений, развивающихся при остром панкреатите [24–31]. Противовоспалительный эффект соединения L-17 подтвержден положительными изменениями лейкоцитарной формулы, снижением уровня цитокинемии и, что особенно важно, изменением клеточного состава воспалительного инфильтрата поджелудочной железы.

В ходе проведенных нами параллельных исследований [32–34] установлено, что на молекулярном уровне действие соединения L-17 может быть обусловлено ингибированием действия переносчика серотонина (*англ.* Serotonin Transporter, SERT) и частичным антагонизмом к 5-HT_3-и 5-HT_{1A}-рецепторам серотонина, что обусловливает анистрессорный эффект и проявляется повышением иммунореактивности c-Fos в миндалевидном теле и снижением ее в гиппокампе. Описанные механизмы действия L-17, аналогичные по эффекту атипичным антипсихотикам, вероятно, могут объяснять его действие как на иммунную систему, так и воспалительную реакцию при остром постманипуляционном панкреатите [35, 36].

В целом полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале новых подходов к терапевтическому лечению острого панкреатита, которые могут заключаться в применении мультитаргетных лекарственных препаратов, направленных на общие патогенетические звенья различных патологических процессов и заболеваний.

Заключение

Введение соединения L-17 лабораторным животным с экспериментальным ОПП позволяет уменьшить выраженность воспалительной реакции.

Полученные данные позволяют говорить о необходимости проведения дальнейших работ по изучению потенциала мультитаргетных лекарственных средств, обладающих противовоспалительной активностью для лечения острых хирургических заболеваний, в частности острого панкреатита.

Список источников | References

1. Revishvili ASh, Kubyshkin VA, Zatevahin II, Bagnenko SF, Polushin YuS, Maistrenko NA, et al. *Acute Pancreatitis*. Moscow; 2020. 54 p. EDN: https://elibrary.ru/epwodt.
2. Karyampudi A, Nabi Z, Reddy DN. Risk factors and prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An update. *EMJ*. 2021;6(4):96–108. Available from: https://clck.ru/389pRq [accessed 15 October 2023].
3. Akshintala VS, Goenka MK, Kamal A, Rai VK, Ghosh S, Talukdar R, et al. Sa1386 risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis in high-risk patients: Secondary analysis of a randomized controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85(5 Suppl):AB219–AB220. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.03.489.
4. Cahyadi O, Tehami N, de-Madaria E, Siau K. Post-ERCP pancreatitis: Prevention, diagnosis and management. *Medicina*. 2022;58(9):1261. DOI: https://doi.org/10.3390/medicina58091261.
5. Lin Y, Liu X, Cao DQ, Tang JH, Wen JJ, Li TF, et al. Analysis of risk factors and prevention strategies of post-ERCP pancreatitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017;21(22):5185–5190. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201711_13838.
6. Dubravcsik Z, Hritz I, Szepes A, Madácsy L. Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2020;55(1):95–99. DOI: https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1701069.

7. Arslan U, Cayci H M, Doğan G, Erdogdu UE, Tardu A, Yiğit D, et al. Post-ERCP complications, risk factors and management of complications. *Laparoscopic Endoscopic Surgical Science*. 2021;28(2):93–98. DOI: http://doi.org/10.14744/less.2021.58966.
8. Mohammed AO, Ahmed EA, Omar AS, El-Amin H. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective multicenter study in Upper Egypt. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2015;34(1):1–10. DOI: http://doi.org/10.4103/1110–1121.153364.
9. Perdigoto D N, Gomes D, Almeida N, Mendes S, Alves AR, Camacho E, et al. Risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in the indomethacin era — A prospective study. *GE — Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2019;26(3):176–183. DOI: https://doi.org/10.1159/000492313.
10. Ribeiro IB, Silvino do Monte Junior E, Neto AAM, et al. Pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A narrative review. *World J Gastroenterol*. 2021;27(20):2495–2506. DOI: https://doi.org/10.3748 %2Fwjg.v27.i20.2495.
11. Chen JJ, Wang XM, Liu XQ, Li W, Dong M, Suo ZW, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review of clinical trials with a large sample size in the past 10 years. *European Journal of Medical Research*. 2014;19 (1):26. DOI: https://doi.org/10.1186 %2F2047-783X-19-26.
12. Syrén E, Eriksson S, Enochsson L, Eklund A, Sandblom G. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *BJS Open*. 2019;3(4):48–20. DOI: https://doi.org/10.1002/bjs5.50162.
13. Morales SJ, Sampath K, Gardner TB. A review of prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2018;14(5):286–292. PMID: 29991936.
14. Köseoğlu H, Solakoğlu T, Başaran M, Özer Sarı S, Tahtacı M, Yaman S, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: it depends on the ERCP indication. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2020;83(4):598–602. Available from: https://clck.ru/389tMs [accessed 15 October 2023].
15. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline — updated June 2014. *Endoscopy*. 2014;46(09):799–815. DOI: http://doi.org/10.1055/s-0034-1377875.
16. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C. Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB*. 2006;8(4):264–286. DOI: http://doi.org/10.1080/13651820500467358.
17. Yang X, Yao L, Fu X, Mukherjee R, Xia Q, Jakubowska MA, et al. Experimental acute pancreatitis models: History, current status, and role in translational research. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:614591. DOI: http://doi.org/10.3389/fphys.2020.614591.
18. Devière J. Post-ERCP pancreatitis: Still a major issue despite all efforts. *Endoscopy*. 2021;53(04):367. DOI: http://doi.org/10.1055/a-1369–9031.
19. Buxbaum JL, Freeman M, Amateau SK, Chalhoub JM, Coelho-Prabhu N, Desai M, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: Summary and recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2023;97:153. DOI: http://doi.org/10.1016/j.gie.2022.10.005.
20. Tse F, Liu J, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;3:CD009662. DOI: http://doi.org/10.1002/14651858.CD009662.pub3.
21. Park C H, Park S W, Yang M J, Moon SH, Park DH. Pre- and post-procedure risk prediction models for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Surgical Endoscopy*. 2022;36(3):2052–2061. DOI: http://doi.org/10.1007/s00464-021-08491-1.
22. Arata S, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, Hirota M, et al. Post-ERCP pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2010;17(1):70–78. DOI: http://doi.org/10.1007/s00534-009-0220-5.
23. Chupakhin ON, Sidorova LP, Perova NM, Charushin VN, Rusinov VL, Muljar AG, inventors; Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju Nauchno-tekhnologicheskoe predprijatie "Ligand". Substituted $5R_1,6R_2$ –1,3,4-thiadiazine-2-amines and pharmaceutical compositions as pharmacologically active agents with anticoagulant and antiaggregant effects. Russian Federation patent RU 2259371. 2005 August 27. 20 p. (In Russ.).
24. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowcz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: Clinical implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):354. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18020354.
25. Greer SE, Burchard KW. Acute pancreatitis and critical illness: A pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation. *Chest*. 2009;136(5):1413–1419. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.08-2616.
26. Gui M, Zhao B, Huang J, Chen E, Qu H, Mao E. Pathogenesis and therapy of coagulation disorders in severe acute pancreatitis. *Journal of Inflammation Research*. 2023;16:57–67. DOI: https://doi.org/10.2147/JIR.S388216.
27. Vlasov AP, Anaskin SG, Vlasova TI, Rubtsov OYu, Leshchankina NYu, Muratova TA, et al. Systemic inflammatory response syndrome in pancreatic necrosis: Triggers and organ damage. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;(4):21–28. DOI: https://doi.org/10.17116/hirurgia202104121.
28. Chooklin S, Chuklin S, Sherhen G. Crosstalk between inflammation and coagulation in pancreatitis-induced renal injury in experimental and clinic acute pancreatitis. *HPB*. 2020;22(Suppl 2):S213. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.04.046.

29. Sharma N, Gulati S, Punjabi M, Gupta GK, Gulati R. Significance of early coagulation parameters screening in predicting severity of acute pancreatitis. *International Journal of Medical Research Professionals*. 2020;6(3):91–95. Available from: https://clck.ru/38A4un [accessed 17 October 2023].
30. Kang H, Yang Y, Zhu L, Zhao X, Li J, Tang W, et el. Role of neutrophil extracellular traps in inflammatory evolution in severe acute pancreatitis. *Chinese Medical Journal*. 2022;135(23):2773–2784. DOI: https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002359.
31. Chooklin S, Pidhirnyy B. Correlation of coagulation indicators with inflammatory markers in the acute pancreatitis patients. *Pancreatology*. 2016;16(4): S165. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.594.
32. Sarapultsev A, Chupakhin O, Rantsev M, Sarapultsev P, Danilova I, Medvedeva S, et al. Effects of 1,3,4-thiadiazine compound with antidepressant properties in ligation model of acute pancreatitis. *General Physiology and Biophysics*. 2018;37(5):549–562. DOI: https://doi.org/10.4149/gpb_2018012.
33. Sarapultsev A, Vassiliev P, Grinchii D, Kiss A, Mach M, Osacka J, et al. Combined in silico, ex vivo, and in vivo assessment of L-17, a thiadiazine derivative with putative neuro- and cardioprotective and antidepressant effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13626. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms222413626.
34. Sarapultsev AP, Vassiliev PM, Sarapultsev PA, Chupakhin ON, Ianalieva LR, Sidorova LP. Immunomodulatory action of substituted 1,3,4-thiadiazines on the course of myocardial infarction. *Molecules*. 2018;23(7):1611. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules23071611.
35. Demir S, Atli A, Bulut M, Okan İbiloğlu A, Güneş M, Kaya MC, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015;11:2253–2258. DOI: https://doi.org/10.2147/NDT.S89470.
36. Szałach LP, Lisowska KA, Cubała WJ. The Influence of antidepressants on the immune system. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2019;67(3):143–151. DOI: https://doi.org/10.1007/s00005-019-00543-8.

Информация об авторах

Максим Анатольевич Ранцев ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: r-ma@bk.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6515-7231

Пётр Алексеевич Сарапульцев — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунопатофизиологии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.
E-mail: p.sarapultsev@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4093-4380

Олег Николаевич Чупахин — доктор химических наук, академик Российской академии наук, научный руководитель, Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.
E-mail: chupakhin@ios.uran.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1672-2476

Information about the authors

Maksim A. Rantsev ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: r-ma@bk.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6515-7231

Petr A. Sarapultsev — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Immunopathophysiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: p.sarapultsev@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4093-4380

Oleg N. Chupakhin — Doctor of Sciences (Chemistry), Full Member (Academician) of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, I. Ya. Postovsky Insititute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: chupakhin@ios.uran.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1672-2476

Рукопись получена: 04.09.2023. Одобрена после рецензирования: 23.01.2024. Принята к публикации: 24.01.2024.
Received: 04.09.2023. Revised: 23.01.2024. Accepted: 24.01.2024.

УДК 620.193::616–77:[546.41+546.46/.47]
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-77-89
https://elibrary.ru/LEVZFV

Экспериментальное исследование коррозионных и биосовместимых свойств биорезорбируемых имплантатов из сплава Mg-Ca-Zn

Иван Иванович Гордиенко[1] ✉, Екатерина Сергеевна Марченко[2], Семён Александрович Борисов[1], Степан Петрович Черный[1], Наталья Александровна Цап[1], Арина Андреевна Шишелова[2], Антон Павлович Хрусталёв[2], Павел Игоревич Бутягин[2], Светлана Сергеевна Арбузова[2]

[1] Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[2] Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Магний и его сплавы используются в качестве биоразлагаемых костных имплантатов из-за высокой биосовместимости, однако проблемой их использования является быстрая биодеградация с потерей прочности.

Цель исследования. Экспериментальная оценка биорезорбируемых имплантатов из сплава Mg-Ca-Zn in vitro и в костной ткани in vivo для определения оптимальной скорости биодеградации, биосовместимости и репаративного ответа костной ткани.

Материалы и методы. Образцы из сплава Mg-Ca-Zn покрывали в ванне микродугового оксидирования (МДО), а для дальнейшего определения оптимального фазового состава и свойств поверхности образцы выдерживали в электролите. Для оценки биоразложения образцы в асептических условиях погружали в синтетическую культуральную среду DMPI-1840. Биодеградация имплантатов оценивалась по потере массы образцов in vitro и наличию газа в костной ткани in vivo, а биосовместимость и репаративный ответ костной ткани — по ее периимплантной плотности.

Результаты. Все образцы Mg-Ca-Zn с покрытием демонстрируют снижение потери массы по сравнению с образцом без покрытия. Имплантаты из магния с 20-минутной выдержкой в электролите показали оптимальную скорость биодеградации, биосовместимости и репаративного ответа костной ткани.

Обсуждение. При использовании МДО, в нашем исследовании показана хорошая биосовместимость и низкая скорость коррозии образцов. Получены аналогичные с литературными данные о значительном 5-кратном увеличении коррозионной стойкости у имплантатов с покрытием по сравнению с образцами без него.

Заключение. Результаты экспериментальной оценки биорезорбируемых имплантатов Mg-Ca-Zn in vitro и в костной ткани in vivo показали, что образцы с покрытием демонстрируют малую потерю массы при биодеградации с минимальным выделением газа в кость. Отмечается отрицательная корреляция между длительностью выдержки образца в электролите (толщиной покрытия) со степенью биодеградации, прямая корреляция с репаративным ответом.

Ключевые слова: магниевые сплавы, микродуговое оксидирование, биодеградация, биосовместимость, репаративный ответ

Финансирование. Экспериментальные исследования на лабораторных животных и КТ-исследования проводились в рамках госзадания «Новые биоэквивалентные и биорезорбируемые остеопластические материалы для травматологии и реконструктивной хирургии» № 056-00063-22-01 от 2022 г. Получение образцов и исследование структуры проводилось в рамках госзадания Минобрнауки России, проект № FSWM-2020-0022.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 17 июня 2022 г).

Для цитирования: Экспериментальное исследование коррозионных и биосовместимых свойств биорезорбируемых имплантатов из сплава Mg-Ca-Zn / И. И. Гордиенко, Е. С. Марченко, С. А. Борисов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 77–89. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-77-89. EDN: https://elibrary.ru/LEVZFV.

Experimental Study of the Corrosive and Biocompatible Properties of Bioresorbable Mg-Ca-Zn Alloy Implants

Ivan I. Gordienko[1] ✉, Ekaterina S. Marchenko[2], Semen A. Borisov[1], Stepan P. Chernyy[1], Natalia A. Tsap[1], Arina A. Shishelova[2], Anton P. Khrustalev[2], Pavel I. Butyagin[2], Svetlana S. Arbuzova[2]

[1] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[2] National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

✉ ivan-gordienko@mail.ru

Abstract

Introduction. Magnesium and its alloys are used as biodegradable bone implants due to their high biocompatibility, however, the problem of use is rapid biodegradation with loss of strength.

The purpose of the study. Experimental evaluation of bioresorbable Mg-Ca-Zn alloy implants in vitro and in bone tissue in vivo, in order to determine the optimal rate of biodegradation, biocompatibility and reparative response of bone tissue.

Materials and methods. Samples from the obtained Mg-Ca-Zn alloy were coated in a microarc oxidation bath (MDO), and to further determine the optimal phase composition and surface properties, the samples were kept in an electrolyte. The biodegradation of implants was assessed by the loss of mass of samples in vitro, and the release of gas into bone tissue in vivo, and the biocompatibility and reparative response of bone tissue density.

Results. All Mg-Ca-Zn coated samples show reduced weight loss compared to the uncoated sample. Magnesium samples with a 20-minute exposure in electrolyte, in the context of its application in anatomically unloaded areas, showed the optimal rate of biodegradation, biocompatibility and reparative response of bone tissue.

Discussion. In our study using the microarc oxidation for control the corrosion resistance samples of magnesium alloy shows good biocompatibility and low corrosion rate. We found 5-fold increase in corrosion resistance in coated implants, compared with uncoated samples.

Conclusion. The results of an experimental evaluation of bioresorbable Mg-Ca-Zn alloy implants in vitro and in bone tissue in vivo showed that Mg-Ca-Zn coated samples demonstrate low weight loss during biodegradation, with minimal gas release into the bone.

Keywords: magnesium alloys, microarc oxidation, biodegradation, biocompatibility, reparative response

Funding. Experimental studies on laboratory animals and CT studies were carried out within the framework of the state task "New Bioequivalent and Bioresorbable Osteoplastic Materials for Traumatology and Reconstructive Surgery" No. 056-00063-22-01 of 2022. Obtaining samples and studying the structure was carried out within the framework of the State Task of the The Ministry of Education and Science of Russia, No. FSWM-2020--0022.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Ural State Medical University (Protocol No. 6 from 17 June 2022).

For citation: Gordienko II, Marchenko ES, Borisov SA, Chernyy SP, Tsap NA, Shishelova AA, et al. Experience in the use of surgical access to the distal part of the radius in comminuted intra-articular fractures. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):77–89. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-77-89. EDN: https://elibrary.ru/LEVZFV.

© Гордиенко И. И., Марченко Е. С., Борисов С. А., Черный С. П., Цап Н. А., Шишелова А. А., Хрусталёв А. П., Бутягин П. И., Арбузова С. С., 2024
© Gordienko I. I., Marchenko E. S., Borisov S. A., Chernyy S. P., Tsap N. A., Shishelova A. A., Khrustalev A. P., Butyagin P. I., Arbuzova S. S., 2024

Введение

Магний (Mg) и его сплавы очень часто используются в качестве биоразлагаемых костных имплантатов и стентов из-за высокой биосовместимости с костной тканью и физико-механических свойств, таких как высокая прочность, жесткость и низкий модуль Юнга [1, 2]. Однако магний в чистом виде имеет очень короткие сроки резорбции в агрессивной среде организма, что требует его легирования другими элементами для повышения коррозионной стойкости. За последние годы проведено множество исследований по повышению коррозионной стойкости и механических характеристик сплавов на основе магния [3–5].

Введение редкоземельных металлов (РЗМ) в магниевые сплавы позволяет повышать предел текучести более 450 МПа, но эти элементы являются нежелательными для организма, выделение которых происходит в процессе биодеградации имплантата [6, 7]. Легирование кальцием (Ca) и цинком (Zn) позволяет добиться повышения прочности и жесткости магниевых сплавов. В связи с этим сплавы Mg-Ca-Zn являются привлекательными для использования в медицинских имплантатах, таких как ортопедические и зубные. Кроме того, сплавы Mg-Ca-Zn хорошо поддаются деформационной и механической обработке, имеют низкую плотность, что существенно увеличивает привлекательность производства имплантатов на их основе [8–12]. Однако высокая скорость деградации сплавов Mg-Ca-Zn не позволяет имплантатам выполнять свою хирургическую функцию до их извлечения. Неоднородная локальная коррозия, начинающаяся с поверхности магниевых сплавов, делает поведение коррозии неконтролируемым.

В качестве решения проблем коррозии применяются покрытия, полученные разными методами, фазовый состав которых существенно различается. Например, в работе Ш. Чен и др. (*англ.* S. Chen et al.) [13] получено комбинированное покрытие на основе фтора, покрытия Mg $(OH)_2$ методом щелочно-термической обработки [14], фосфата кальция [15] и др. Ранее в собственных исследованиях были найдены покрытия на основе TiN, полученные методом магнетронного напыления [16, 17]. Несмотря на существенное повышение коррозионной стойкости сплава Mg-Ca-Zn при нанесении покрытия TiN, из-за особенностей метода, связанных с нагревом подложки, не всегда удается получить стабильное по толщине и фазовому составу покрытие. Также такой метод нанесения покрытия не обеспечивал возможность контроля биодеградации полученного имплантата. Более экономически выгодным для получения на поверхности медицинских имплантатов защитных покрытий является метод микродугового оксидирования (МДО) [18]. Процесс нанесения покрытия осуществляется в ванне с растворами солей, что не приводит к локальному перегреву магниевого сплава и позволяет получать более стабильное покрытие с заданной скоростью коррозии [19]. Кроме того, МДО позволяет получать покрытия различного химического состава в зависимости от типа электролита и режима обработки [20–23]. В зависимости от фазового и элементного состава сплава структура и свойства покрытий, полученных с использованием МДО, существенно отличаются, поэтому актуальным является исследование покрытий в процессе разработки сплава, что в том числе при необходимости позволит оптимизировать состав сплава [23–25]. Выбор оптимальных параметров получения покрытий на сплавах Mg-Ca-Zn позволит контролировать процесс биодеградации в зависимости от конкретной медицинской задачи. Таким образом, исследование влияния параметров МДО на формирование структуры и свойства покрытий сплавов Mg-Ca-Zn является перспективным с точки зрения создания медицинских биоразлагаемых имплантатов с контролируемой скоростью коррозии.

Цель исследования — экспериментальная оценка биорезорбируемых имплантатов из сплава Mg-Ca-Zn in vitro и в костной ткани in vivo для определения оптимальной скорости биодеградации, биосовместимости и репаративного ответа костной ткани.

Материалы и методы

Получение образцов и нанесение покрытия

В этой работе для получения исследуемых сплавов Mg-Ca-Zn использованы технически чистый магний (99,99 %), кальций (99,99 %) и цинк (99,99 %). Порошковый Mg в количестве 1 000 г помещался в стальной тигель и расплавлялся в муфельной печи открытого типа с одновременным

продувом аргоном в качестве инертной среды для предотвращения горения. При достижении расплавом 720 °С вводился Zn с массовой долей 1,5 % с последующим механическим перемешиванием со скоростью вращения 1 200 об/мин до его полного растворения. После повторного нагрева расплава до 720 °С при помощи стального колокольчика в расплав вводился Ca с массовой долей 0,5 % с перемешиванием в течение 60 с. Заливка расплава в стальной кокиль сопровождалась вибрационной обработкой на вибростоле с частотой 60 Гц и амплитудой 0,5 мм.

Образцы из полученного сплава Mg-Ca-Zn покрывали в ванне МДО объемом 10 л из нержавеющей стали с барботажем для перемешивания электролита и змеевиками для его охлаждения. Температура электролита поддерживалась в интервале 20–25 °С. Охлаждение осуществляли с помощью чиллера. К ванне МДО подключали однополярный импульсный источник питания ARCCOR мощностью 6 кВт (завод приборов и средств автоматизации «Элеси», Россия)[1]. Для покрытия использовали слабощелочной фосфатно-боратный электролит Manel-W (pH = 8–9) (АО «МАНЭЛ»)[2]. Использовали следующие режимы формирования покрытий: напряжение 450 В, длительность импульса 150 мкс, частота следования импульса 50 Гц. Для дальнейшего определения оптимального фазового состава и свойств поверхности образцы выдерживали в электролите 5, 10 и 20 мин. Нумерация образцов:

М0 — исходный сплав Mg-Ca-Zn без покрытия;

М5 — Mg-Ca-Zn после 5-минутной выдержки в электролите;

М10 — Mg-Ca-Zn после 10-минутной выдержки в электролите;

М20 — Mg-Ca-Zn после 20-минутной выдержки в электролите.

Морфологическая характеристика поверхности

Морфологию поверхности покрытия образцов М5, М10, М20 исследовали методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) с последующим анализом элементарного картирования с использованием энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС).

Исследование биодеградации in vitro и эксперимент in vivo

Для оценки биоразложения образцы в асептических условиях погружали в синтетическую культуральную среду DMPI-1840 с низким содержанием питательных микроэлементов (NaCl — 5,9 г/л; KCl — 0,4 г/л; $Na_2CO_2O_7$–0,8 г/л; Ca $(CO_3)_2 4H_2O$ — 0,1 г/л; $MgSO_4$, аминокислоты и витамины — 0,049 г/л; Sigma-Aldrich, США) при 37 °С (использовали 1 мл среды на каждый образец согласно ISO 10993–6:2016[3]). Перед испытанием погружением все образцы размером 2×10×10 мм стерилизовали сухим жаром при 453 К в течение 1 ч. Образцы извлечены через 21 день и высушены при температуре на воздухе при 22 °С в течение 14 дней для регистрации изменения массы образцов. Масса образцов взвешивалась на аналитических весах ВМ–II с высшей точностью по ГОСТ 22261–94[4] (среднеквадратичное отклонение при взвешивании составляло 0,003–0,009 мг).

Экспериментальное исследование проведено на базе вивария Уральского государственного медицинского университета в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных[5] и принципами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и других целей (Страсбург, 1986).

Экспериментальное исследование, приведенное в статье, направленное на изучение инновационного сплава Mg-Ca-Zn с покрытием, одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 17 июня 2022 г.).

---

[1] Технические условия ПСЕА.435311.003 ТУ, ГОСТ 15150 УХЛ 4*, ГОСТ 12.2.007.0 класс I, ГОСТ 30804.6.2, ГОСТ Р 51318.11.

[2] Патент № 2671311 РФ. Электролит для нанесения покрытия на вентильные металлы и их сплавы, способ нанесения покрытия и покрытие, полученное таким способом : № 2016123306 : заявл. 10.06.2016 ; опубл. 31.10.2018 / П. И. Бутягин, С. С. Арбузова, А. В. Большанин ; заявитель АО «МАНЭЛ». 15 с. EDN: https://elibrary.ru/qcicap.

[3] ГОСТ ISO 10993-6–2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 6. Исследования местного действия после имплантации. URL: https://clck.ru/397H9p (дата обращения: 10.01.2024).

[4] ГОСТ 22261–94. Средства измерений электрических и магнитных величин. Общие технические условия. URL: https://clck.ru/397HC6 (дата обращения: 10.01.2024).

[5] Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных : прил. к приказу М-ва здравоохранения СССР от 12 августа 1977 г. № 755. URL: https://clck.ru/397HAR (дата обращения: 10.01.2024). *Прим.* — не действуют на территории России с 25 июня 2020 г.

Все животные содержались в соответствии с СанПиН 3.3686–21[1]. Эксперимент проводился на 10 половозрелых самцах лабораторных кроликов породы «Советская шиншилла» весом 1 900–3 100 г. Всем животным в каждую лапу имплантированы цилиндрические имплантаты диаметром 2 мм из сплава Mg-Ca-Zn с покрытием.

Для исследования биосовместимости сплавов Mg-Ca-Zn с покрытием проведено экспериментальное моделирование патологии с последующей имплантацией образцов материала.

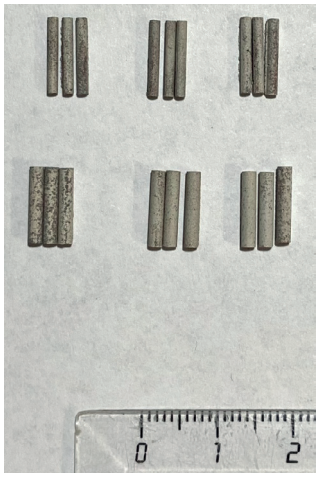


Рис. 1. Образцы материала Mg-Ca-Zn для имплантации в бедренную кость лабораторного кролика

Исследование проводилось в стерильных условиях под общей анестезией. Проведение наркоза осуществляли путем внутримышечной инъекции препарата «Золетил 100» из расчета 10 мг/кг. После подготовки операционного поля, удаления шерсти и обработки растворами антисептика производился операционный доступ путем разреза кожи до 3 см по наружной поверхности дистального отдела бедренной кости на обеих лапах. Тупым и острым путем выделен дистальный метафиз бедренной кости, при помощи гравера со стерильным цилиндрическим наконечником диаметром 2 мм выполнено трефинационное отверстие в дистальном метафизе бедренной кости размерами 2×10 мм (рис. 2, *а*). Далее в полученное отверстие при помощи пинцета устанавливали имплантат соответствующего диаметра и плотно погружали его до противоположного кортикального слоя (рис. 2, *б*).

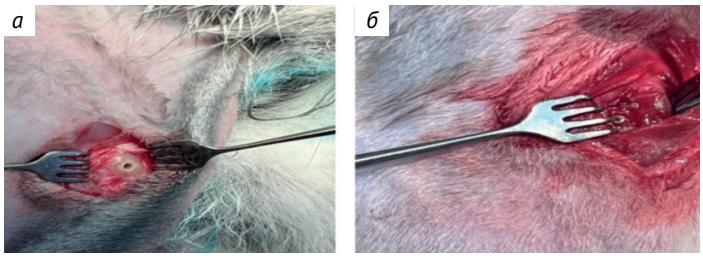


Рис. 2. Трефинационное отверстие в дистальном метафизе бедренной кости лабораторного кролика диаметром 2 мм (*а*) и вид имплантированного имплантата в дистальный метафиз бедренной кости лабораторного кролика диаметром 2 мм (*б*)

Для предупреждения миграции имплантата из кости плотного ушивали над ним надкостницу. Завершали операцию послойными швами раны и обработкой бриллиантовой зеленью области основного доступа. Послеоперационный период протекал без особенностей, обезболивание проводили препаратом «Флексопрофен» 2,5 % из расчета 2,5 мг/кг.

[1] СанПиН 3.3686–21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. URL: https://clck.ru/393vUp (дата обращения: 10.01.2024).

Сравнивались две группы кроликов in vivo: контрольная — 2 кролика подгруппы М0, которым вживлялись имплантанты без покрытия (4 лапы); основная — по 2 кролика в подгруппах М5, М10, М20 с имплантатами с покрытием с разной степенью выдержки в электролите (всего 6 кроликов, 12 лап). Суммарно в исследовании участвовало 8 кроликов, 16 лап.

Биодеградация оценивалась количественно по потере массы образцов in vitro после погружения в культуральную среду DMPI-1840 и выделению газа в костную ткань in vivo, а биосоместимость и репаративный ответ — по периимплантной плотности костной ткани с помощью оценки сканов компьютерной томографии (КТ).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием статистического пакета Jamovi 2.3.28. Использовались количественные переменные с параметрическим распределением, с расчетом среднего значения (*англ.* Mean, M) и стандартного отклонения (*англ.* Standard Deviation, SD); относительные переменные, или доли (%). Применялся корреляционный анализ Пирсона. Значимыми считались различия с вероятностью нулевой гипотезы менее 0,05.

Результаты и обсуждение

На всех образцах сформированное покрытие имеет пористую структуру, характерную для микродугового оксидирования (рис. 3).

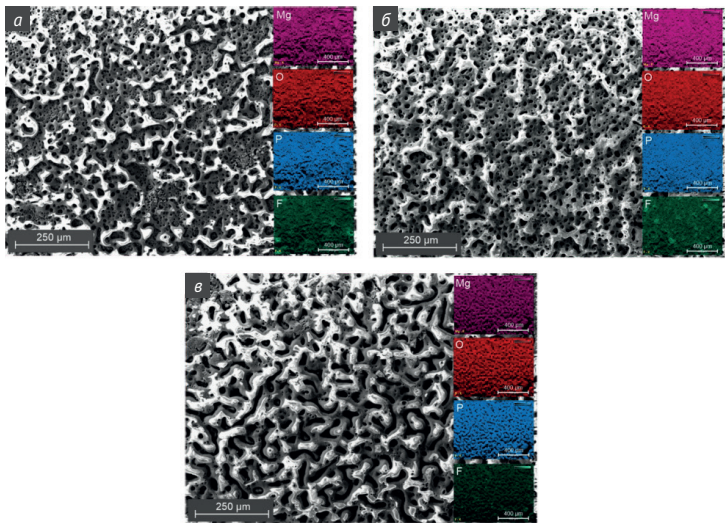


Рис. 3. РЭМ-снимки морфологии поверхности сплава Mg-Ca-Zn с покрытиями и ЭДС-картирование образцов М5 (*а*), М10 (*б*) and М20 (*в*)

Пористая структура покрытия наиболее благоприятна для его хорошей биосовместимости. Поровое пространство заполняется тканевыми жидкостями, соединительной тканью, молодыми хрящевыми и костными тканями при замещении дефектов живой костной ткани. Это уменьшает сроки и увеличивает качество интеграции имплантата. Отмечается высокая шероховатость поверхности всех образцов, о чем свидетельствует сильный перепад контраста на РЭМ-снимках. Поверхность покрытия состоит преимущественно из Mg, кислорода (O), фосфора (P). В табл. 1 приведены концентрации элементов поверхности для всех образцов. Включения на основе фтора (F) зафиксированы в результате проникновения электронов в более глубокие слои покрытия при ЭДС-картировании. При увеличении времени выдержки и росте толщины покрытия концентрация и размер включений на основе F снижается. Наименьшее значение F зафиксировано для образца М20 (табл. 1).

Проведены количественные измерения потери массы in vitro методом погружения в агрессивный раствор для оценки коррозионного поведения и биодеградации сплавов. В табл. 2 представлены значения начальной и конечной массы образцов спустя 21 день после погружения в культураль-

ную среду DMPI-1840. Три образца Mg-Ca-Zn с покрытием демонстрируют существенное снижение потери массы по сравнению с образцом без покрытия. Следовательно, представленный метод нанесения покрытия успешно защищает сплавы Mg-Ca-Zn от биодеградации.

Таблица 1

Данные энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии поверхности сплавов Mg-Ca-Zn с покрытием при разной выдержке в электролите

Образец	Концентрация элемента, %					
	Mg	O	P	F	Ca	Zn
M5	24,2	63,4	7,5	4,2	0,3	0,4
M10	23,9	65,1	7,7	2,9	0,3	0,2
M20	23,1	67,9	7,7	1,1	0,1	0,1

Таблица 2

Результаты биодеградации образцов Mg-Ca-Zn с покрытием и без покрытия in vitro

Образец	Начальная масса 1 образца, г	Масса 1 образца через 21 день, г	Потеря массы			
			г	%	M (SD)	
					г	%
M0	0,459	0,298	0,16	34,8	0,07 (0,06)	6,9 (1,4)
M5	0,496	0,456	0,04	8,1		
M10	0,551	0,520	0,03	5,4		
M20	0,559	0,519	0,04	7,1		

Относительная потеря массы имплантата без покрытия in vitro составила 34,8 %, абсолютная потеря массы 0,16 г. В случае образцов с покрытием in vitro наблюдается значительное снижение скорости деградации имплантатов: в случае образца с 5-минутной выдержкой относительная потеря массы составила 8,1 %, 10-минутной — 5,4 %, 20-минутной — 7,1 %. Среднее значение M (SD) потери массы из 3 имплантатов in vitro составило в абсолютных значениях 0,07 (0,06) г (6,9 (1,4) %) от начальной массы образца, что в 5 раз ниже, чем у имплантатов без покрытия. Динамика потери массы имплантатов представлена на рис. 4.

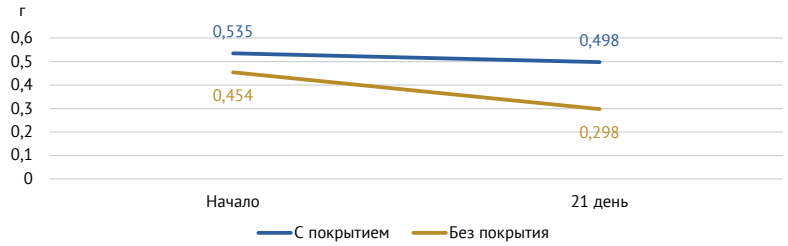


Рис. 4. Динамика биодеградации (потери массы, г) образцов Mg-Ca-Zn с покрытием и без покрытия от времени

При проведении клинической оценки результатов в первые 28 дней от момента установки имплантата отмечалось полное отсутствие гнойно-воспалительных осложнений у всех животных. В зоне имплантации материала пальпация безболезненная, местная температура не повышена, передвижение животных в клетке не затруднено.

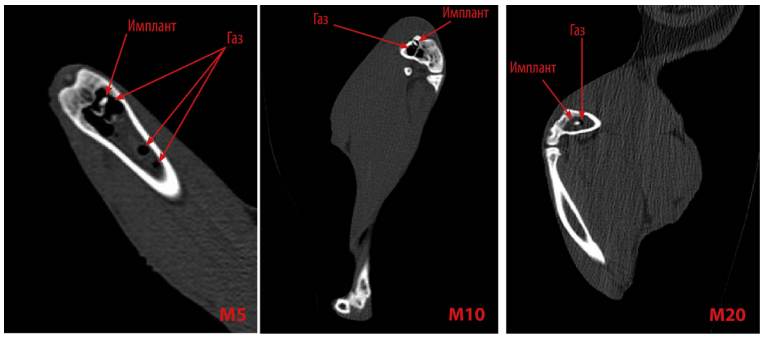
На 28 сутки всем особям проведена КТ, на которой произведены измерения количества выделенного газа в ткани.

Для образца M5 присутствует значительное количество газа в костномозговом канале бедренной кости лабораторного животного, который заполняет до 1/4 всей полости канала. Сам имплан-

тат на снимках контурируется плохо, что может свидетельствовать об активной стадии биодеградирования (рис. 5, *а*).

На КТ-сканах бедренной кости кролика с имплантатом из образца М10 также отмечается выделение газа в полость костномозгового канала, однако в визуально меньшем объеме (рис. 5, *б*). Сам имплантат контурируется хорошо, что может свидетельствовать о медленной биорезорбции.

Результаты КТ-сканов, полученных у лабораторных кроликов с имплантатом из образца М20, показывают наименьшее количество газа в области введенного имплантата (рис. 5, *в*). Сам имплантат прослеживается по всей его длине.



а *б* *в*

Рис. 5. Фронтальный срез КТ лабораторных кроликов на 28 сутки от момента имплантации образцов М5 (*а*), М10 (*б*) и М20 (*в*)

Сравнительно оценено процентное отношение выделившегося газа к общей площади метафиза.

В подгруппе М5 среднее значение M (SD) выделившегося газа к общей площади метафиза составило 19,25 (0,96) %, в образцах М10 — 10 (0,82) %, М20 — 5 (0,82) % (табл. 3).

Таблица 3

Содержание газа в метафизе в месте стояния имплантата, %

Образец	1 кролик		2 кролик		M (SD)
	1 лапа	2 лапа	1 лапа	2 лапа	
М5	18	19	20	20	19,25 (0,96)
М10	10	9	11	10	10,0 (0,82)
М20	6	5	4	5	5,0 (0,82)

Связь между временем выдержки имплантата в электролите и количеством выделившегося газа при его биодеградации изучена с помощью корреляционного анализа Пирсона. В результате получено значение $r = -0{,}982$ при $p < 0{,}001$. Оценивая данные по шкале Чеддока, можно сделать вывод о сильной отрицательной корреляции между временем выдержки в электролите (толщиной имплантата) и степенью выделения газа H_2 (скоростью коррозии). Аналогично при просмотре 3D-моделирования КТ-исследования в режиме Bones and skin можно визуально наблюдать пространственное сравнение объема выделенного газа в бедренных костях кроликов (рис. 6). Имплантат из образца М20 имеет незначительный объем выделенного газа по сравнению с имплантатом из образца М10.

При оценке КТ-сканов не обнаружено гиподенсных жидкостных скоплений, инфильтратов в периимплантном пространстве. Видимые ткани однородны, что косвенно свидетельствует о биоинертности и биосовместимости используемого нами материала.

Для оценки репаративного ответа проведено измерение плотности костной ткани в точках, расположенных вентрально и дорсально по отношению к имплантату, что соответствует кортикальной плотности кости (*англ.* Cortical Bone Density, CBD), и в точках, расположенных по направлению от имплантата, что соответствует трабекулярной плотности кости (*англ.* Trabecular Bone Density, TBD).

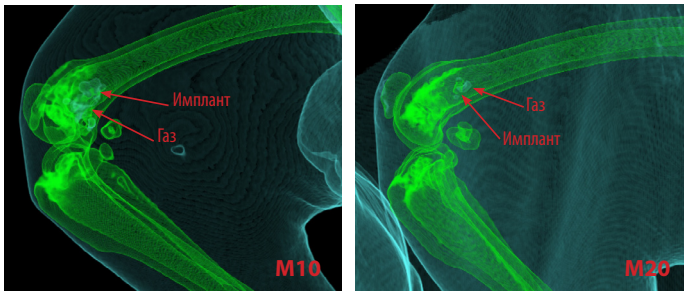


Рис. 6. 3D-моделирование КТ срезов бедренной кости лабораторных кроликов с имплантатами из образцов M10, M20 на 28 сутки от момента имплантации

Измерение плотности осуществлялось с помощью специализированного программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer. К 28 дню послеоперационного периода получены результаты, представленные в табл. 4.

Таблица 4

Средние значения CBD и TBD, HU

Образец	M (SD)	
	CBD	TBD
M5, *n* = 4	650 (8,4)	491 (7,3)
M10, *n* = 4	674 (8,6)	501 (7,8)
M20, *n* = 4	684 (10,2)	511 (8,4)
M5 + M10 + M20, *n* = 12	669 (18,3)	501 (16,4)

В итоге в образцах с покрытием (*n* = 12) среднее значение CBD составило 669 (18,3) HU, TBD — 501 (16,4) HU, что сопоставимо с плотностью кортикальной и трабекулярной кости метадиафизарных зон интактной костной ткани и свидетельствует о хорошем репаративном ответе костной ткани [26, 27]. Связь между временем выдержки имплантат в электролите и периимплантой плотностью кортикальной и трабекулярной кости изучена с помощью корреляционного анализа Пирсона. В результате получено значение $r = 0{,}970$ при $p < 0{,}001$ для кортикальной кости, $r = 0{,}935$ при $p < 0{,}001$ — для трабекулярной. Оценивая данные по шкале Чеддока, можно сделать вывод о сильной положительной корреляции между временем выдержки в электролите (толщиной имплантата) и плотностью кортикальной и трабекулярной костей метадиафизарных зон (репаративный ответ).

Обсуждение

Перспектива применения биорезорбируемых металлов в медицинской практике не может быть преувеличена. Магний как основной элемент биорезорбируемых сплавов показал хорошие физические и механические свойства в контексте его применения в анатомически не нагружаемых областях [1, 2]. В нашем исследовании получен сплав аналогичный по физико-механическим свойствам сплавам, исследуемым в мировой литературе [3–5].

В литературе представлена информация о способах легирования сплавов. Так, И. Антониак и др. (*англ.* I. Antoniac et al.) отмечают, что одним из перспективных методов легирования сейчас является анодирование и микродуговое оксидирование. МДО все чаще используется для контроля коррозионной стойкости магниевого сплава [2]. В нашем исследовании также применялся этот метод. Полученные с помощью МДО образцы показали хорошую биосовместимость и низкую скорость коррозии.

В литературе представлена информация о биодеградации имплантатов на основе Mg-Ca-Zn. Например, С. Агарвал и др. (*англ.* S. Agarwal et al.) исследовали биодеградацию образцов Mg-Ca-Zn in vitro. Коррозионная стойкость сплава Mg-Zn-Ca оценивалась следующим образом: первоначально магниевый сплав подвергался предварительной обработке в щелочных условиях с последующей оценкой методом спектрометрии электрохимического импеданса (*англ.* Electro-

chemical Impedance Spectroscopy, EIS). Образцы с покрытием показали почти шестикратное увеличение стойкости к коррозии по сравнению с образцами без покрытия [23]. Методы исследования биодеградации in vitro разнообразны. Так, И. Антониак и др. утверждают, что обычно используемыми коррозионными средами для оценки скорости коррозии являются комплексные солевые растворы и среды для культивирования клеток [2]. В нашем исследовании оценка биодеградации in vitro производилась в культуральной среде DMPI-1840. Получены аналогичные с литературными данные о значительном 5-кратном увеличении корзинной стойкости (уменьшении скорости потери массы) у имплантатов с покрытием по сравнению с образцами без покрытия.

С. Агарвал и др. [23] отмечают, что при коррозии Mg и его сплавов выделяется газ H_2. Д. Сонг и др. (*англ.* J. Song et al.) [7] предположили, что водород выделяется со скоростью 0,01 мл/см^2 в день. Коррозия в жидкостях организма зависит от различных факторов, таких как pH, концентрация, тип ионов и биохимическая активность окружающих тканей. В нашем исследовании мы определили, что наименьшее выделение газа отмечалось у образцов с 20-минутной выдержкой в электролите. В исследовании Т. Краус и др. (*англ.* T. Kraus et al.) биодеградация материалов и выделение газа оценивалась с помощью непрерывной микрофокусной компьютерной томографии (мкКТ) на одном и том же живом животном [10]. В результате полученные данные говорят об уменьшении выделения газа у имплантатов с покрытием по сравнению с образцами без него. Нами же оценка производилась с помощью компьютерной томографии, но были получены схожие результаты.

В литературе представлена информация о возможном методе оценки биосовместимости имплантатов. Так И. Антониак и др. исследовали сплав Mg-Ca-Zn как подходящий материал для лечения небольших переломов костей. Образцы имплантировали в бедренную кость кролика. При исследовании кроликов с помощью лучевых методов было ясно, что исследуемый материал не образует местных токсичных продуктов и газа после имплантации в кость [2]. В нашем исследовании степень реакции тканей организма на имплантат также оценивались лучевыми методами, а именно КТ. В результате анализа КТ-сканов выявлено, что имплантаты с покрытием, полученные с помощью МДО, имели бóльшую биосовместимость по сравнению с образцами без него за счет отсутствия местной патологической реакции и минимального выделения газа.

В оценку репаративного ответа местного состояния кортикальной и трабекулярной кости в нашем исследовании легло измерение периимплантной костной плотности. Показано, что имплантаты с покрытием имеют хороший репаративный ответ со стороны костной ткани.

В нашем исследовании получен оптимальный баланс скорости коррозионной стойкости материала, биосовместимости и применением максимальной толщины покрытия 20 мкм в исследовании in vitro. Первичные результаты экспериментального исследования in vivo также показали положительный результат в виде отсутствия острой аллергической реакции с отторжением имплантатов и отсутствием гнойно-воспалительных осложнений. Рентген-исследования показали присутствие продуктов резорбции Mg в виде наличия газа в области введения имплантата, объем которого напрямую коррелируется с толщиной покрытия. При максимальном покрытии 20 мкм выделения газа были минимальными. Это подтверждается с помощью оценки КТ-снимков с помощью специального программного обеспечения. Выявление взаимосвязи проводилось с помощью корреляционного анализа Пирсона. Отсутствие гнойно-воспалительных осложнений и патологических очагов на КТ обусловлено встраиванием медленно выделяемых в процессе биодеградации сплавов продуктов распада в биохимический процесс построения костных тканей и ускорением этапов репаративного остеогенеза. Полученные нами результаты не противоречат данным мировой литературы.

Заключение

Результаты экспериментальной оценки биорезорбируемых имплантатов из сплава Mg-Ca-Zn in vitro и в костной ткани in vivo, показали, что образцы Mg-Ca-Zn с покрытием демонстрируют малую потерю массы при биодеградации, с минимальным выделением газа в кость, что подтверждается количественными, статистическими измерениями и оценкой с помощью компьютерной томо-

графии. Отмечаются отрицательная корреляция между длительностью выдержки образца в электролите (толщиной покрытия) со степенью биодеградации, прямая корреляция с репаративным ответом. Клинически отмечается положительный результат в виде отсутствия острой аллергической реакции, гнойно-воспалительных осложнений в первые 28 дней. Соответственно, мы можем говорить о хорошей биосовместимости, репаративном ответе и оптимальной степени биодеградации имплантатов Mg-Ca-Zn с максимальным покрытием с костной тканью.

Список источников | References

1. Zheng, YF, Gu, XN, Witte F. Biodegradable metals. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2014;77:1–34. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mser.2014.01.001.
2. Antoniac I, Miculescu M, Mănescu Păltânea V, Stere A, Quan PH, Păltânea G, et al. Magnesium-based alloys used in orthopedic surgery. *Materials*. 2022;15(3):1148. DOI: https://doi.org/10.3390/ma15031148.
3. Xu C, Nakata T, Fan GH, Li XW, Tang GZ, Kamado S. Enhancing strength and creep resistance of Mg-Gd-Y-Zn-Zr alloy by substituting Mn for Zr. *Journal of Magnesium and Alloys*. 2019;7:388–399. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jma.2019.04.007.
4. Pan H, Qin G, Huang Y, Ren Y, Sha X, Han X, et al. Development of low-alloyed and rareearth-free magnesium alloys having ultra-high strength. *Acta Materialia*. 2018;149:350–363. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actamat.2018.03.002.
5. Malik A, Yangwei W, Huanwu C, Nazeer F, Khan MA, Mingjun W. Microstructural evolution of ultra-fine grained Mg-6.62Zn-0.6Zr alloy on the basis of adiabatic rise in temperature under dynamic loading. *Vacuum*. 2019;168:108810. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2019.108810.
6. Yu Z, Xu C, Meng J, Kamado S. Microstructure evolution and mechanical properties of a high strength Mg-11.7Gd-4.9Y-0.3Zr (wt%) alloy prepared by pre-deformation annealing, hot extrusion and ageing. *Materials Science and Engineering: A*. 2017;703:348–358. DOI: https://doi.org/10.1016/j.msea.2017.06.096.
7. Song J, She J, Chen D, Pan F. Latest research advances on magnesium and magnesium alloys worldwide. *Journal of Magnesium and Alloys*. 2020;8(1):1–41. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jma.2020.02.003.
8. Tie D, Liu H, Guan R, Holt-Torres P, Liu Y, Wang Y, et al. In vivo assessment of biodegradable magnesium alloy ureteral stents in a pig model. *Acta Biomaterialia*. 2020;116:415–425. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.023.
9. Lu Y, Deshmukh S, Jones I, Chiu YL. Biodegradable magnesium alloys for orthopaedic applications. *Biomaterials Translational*. 2021;2(3):214–235. DOI: https://doi.org/10.12336/biomatertransl.2021.03.005.
10. Kraus T, Fischerauer SF, Hänzi AC, Uggowitzer PJ, Löffler JF, Weinberg AM. Magnesium alloys for temporary implants in osteosynthesis: In vivo studies of their degradation and interaction with bone. *Acta Biomaterialia*. 2012;8(3):1230–1238. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.008.
11. Amukarimi S, Mozafari M. Biodegradable magnesium-based biomaterials: An overview of challenges and opportunities. MedComm. 2021;2(2):123–144. DOI: https://doi.org/10.1002/mco2.59.
12. Stürznickel J, Delsmann MM, Jungesblut OD, Stücker R, Knorr C, Rolvien T, et al. Magnesium-based biodegradable implants in children and adolescents. *Injury*. 2022;53(6):2382–2383. DOI: https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.02.037.
13. Chen S, Wan P, Zhang B, Yang K, Li Y. Facile fabrication of the zoledronate-incorporated coating on magnesium alloy for orthopaedic implants. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2020;22:2–6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.09.007.
14. Söntgen S, Keilig L, Kabir K, Weber A, Reimann S, Welle K, et al. Mechanical and numerical investigations of biodegradable magnesium alloy screws for fracture treatment. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2023;111(1):7–15. DOI: https://doi.org/10.1002/jbm.b.35127.
15. Dai Y, Guo H, Chu L, He Z, Wang M, Zhang S, et al. Promoting osteoblasts responses in vitro and improving osteointegration in vivo through bioactive coating of nanosilicon nitride on polyetheretherketone. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2020;24:198–208. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.10.011.
16. Baigonakova G, Marchenko E, Zhukov I, Vorozhtsov A. Structure, cytocompatibility and biodegradation of nanocrystalline coated Mg-Ca-Zn alloys. *Vacuum*. 2023;207:111630. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2022.111630.
17. Khrustalyov A, Monogenov A, Baigonakova G, Akhmadieva A, Marchenko E, Vorozhtsov A. Effect of TiN coating on the structure, mechanical properties and fracture of the Mg-Ca-Zn alloy. *Metals*. 2022;12(12):2140. DOI: https://doi.org/10.3390/met12122140.
18. Li L, Li T, Zhang Z, Chen Z, Chen C, Chen F. Superhydrophobic graphene/hydrophobic polymer coating on a microarc oxidized metal surface. *Journal of Coatings Technology and Research*. 2022;19:1449–1456. DOI: https://doi.org/10.1007/s11998-022-00618-w.
19. Yao W, Wu L, Wang J, Jiang B, Zhang D, Serdechnova M, et al. Micro-arc oxidation of magnesium alloys: A review. *Journal of Materials Science & Technology*. 2022;118:158–180. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmst.2021.11.053.

20. Yuan B, Chen H, Zhao R, Deng X, Chen G, Yang X, et al. Construction of a magnesium hydroxide/graphene oxide/hydroxyapatite composite coating on Mg-Ca-Zn-Ag alloy to inhibit bacterial infection and promote bone regeneration. *Bioactive Materials*. 2022;18:354–367. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.02.030.
21. Kamrani S, Fleck C. Biodegradable magnesium alloys as temporary orthopaedic implants: A review. *BioMetals*. 2019;32:185–193. DOI: https://doi.org/10.1007/s10534-019-00170-y.
22. Rout PK, Roy S, Ganguly S, Rathore DK. A review on properties of magnesium-based alloys for biomedical applications. *Biomedical Physics & Engineering Express*. 2022;8(4):22–25. DOI: https://doi.org/10.1088/2057–1976/ac6d81.
23. Agarwal S, Curtin J, Duffy B, Jaiswal S. Biodegradable magnesium alloys for orthopaedic applications: A review on corrosion, biocompatibility and surface modifications. *Materials Science and Engineering: C*. 2016;68:948–963. DOI: https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.020.
24. Kiani F, Wen C, Li Y. Prospects and strategies for magnesium alloys as biodegradable implants from crystalline to bulk metallic glasses and composites — A review. *Acta Biomaterialia*. 2020;103:1–23. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.023.
25. Willbold E, Weizbauer A, Loos A, Seitz JM, Angrisani N, Windhagen H, et al. Magnesium alloys: A stony pathway from intensive research to clinical reality. Different test methods and approval-related considerations. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017;105(1):329–347. DOI: https://doi.org/10.1002/jbm. a.35893.
26. Hamanishi C, Yoshii T, Totani Y, Tanaka S. Bone mineral density of lengthened rabbit tibia is enhanced by transplantation of fresh autologous bone marrow cells. An experimental study using dual X-ray absorptiometry. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1994;(303):250–255. PMID:8194242.
27. Dong Y, Zhou B, Huang Z, Huang Q, Cui S, Li Y, et al. Evaluating bone remodeling by measuring Hounsfield units in a rabbit model of rhinosinusitis: Is it superior to measuring bone thickness? *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018;8(11):1342–1348. DOI: https://doi.org/10.1002/alr.22205.

Информация об авторах

Иван Иванович Гордиенко ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, проректор по научно-исследовательской и инновационной деятельности, доцент кафедры детской хирургии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия).
E-mail: ivan-gordienko@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3157-4579

Екатерина Сергеевна Марченко — доктор физико-математических наук, доцент, заведующий лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.
E-mail: 89138641814@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4615-5270

Семён Александрович Борисов — ассистент кафедры детской хирургии, заведующий лабораторией новых биоэквивалентных и биорезорбируемых остеопластических материалов для травматологии и реконструктивной хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: drborissovsa@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1783-3776

Степан Петрович Черный — лаборант-исследователь лаборатории новых биоэквивалентных и биорезорбируемых остеопластических материалов для травматологии и реконструктивной хирургии, аспирант кафедры детской хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: stechernyy@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0129-1244

Наталья Александровна Цап — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9050-3629

Арина Андреевна Шишелова — инженер-исследователь лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.
E-mail: arina.sh9906@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2364-0142

Антон Павлович Хрусталёв — кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией многоуровневого динамического анализа материалов и конструкций, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.
E-mail: tofik0014@gmail.com

Павел Игоревич Бутягин — кандидат химических наук, инженер химик технолог, старший научный сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.
E-mail: pavel.butyagin@manel.ru

Светлана Сергеевна Арбузова — кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия.
E-mail: svetlana.safronova@manel.ru

Information about the authors

Ivan I. Gordienko ✉ **—** Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for Research and Innovations, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: ivan-gordienko@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3157-4579

Ekaterina S. Marchenko — Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor, Head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.
E-mail: 89138641814@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4615-5270

Semen A. Borisov — Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Head of the Laboratory of New Bioequivalent and Bioresorbable Osteoplastic Materials for Traumatology and Reconstructive Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: drborissovsa@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1783-3776

Stepan P. Chernyy — Laboratory Technician-Researcher of the Laboratory of New Bioequivalent and Bioresorbable Osteoplastic Materials for Traumatology and Reconstructive Surgery, Postgraduate Student of the Department of Pediatric Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: stechernyy@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0129-1244

Natalia A. Tsap — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: tsapna-ekat@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9050-3629

Arina A. Shishelova — Research Engineer of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.
E-mail: arina.sh9906@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2364-0142

Anton P. Khrustalev — Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Head of the Laboratory of Multilevel Dynamic Analysis of Materials and Structures, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.
E-mail: tofik0014@gmail.com

Pavel I. Butyagin **—** Candidate of Sciences (Chemistry), Chemical Technologist Engineer, Senior Researcher of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.
E-mail: pavel.butyagin@manel.ru

Svetlana S. Arbuzova — Candidate of Sciences (Chemistry), Researcher of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia.
E-mail svetlana.safronova@manel.ru

Рукопись получена: 31.01.2024. Одобрена после рецензирования: 22.02.2024. Принята к публикации: 26.02.2024.

Received: 31.01.2024. Revised: 22.02.2024. Accepted: 26.02.2024.

УДК 618.3-06:616.24-002:616.98:578.834.1
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103
https://elibrary.ru/MWZANY

Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19

Екатерина Евгеньевна Воропаева, Юлия Владимировна Хайдукова✉, Элла Алексеевна Казачкова, Евгений Леонидович Казачков, Татьяна Николаевна Шамаева

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ jumi.06@mail.ru

Аннотация

Введение. Распространение дельта-штамма вируса SARS-CoV-2 во время 3–4 волн пандемии привело к тому, что большая когорта беременных женщин и родильниц нуждалась в респираторной поддержке, стандартные методы лечения не оказывали эффекта, возросло число случаев негативных исходов для матери и плода.

Цель работы — определить клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с коронавирусной инфекцией 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) и критическим поражением легких.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование с последующим ретроспективным анализом клинико-лабораторных особенностей, материнских исходов у 56 беременных с COVID-19, получавших лечение в определенном родильном доме в 1–4 волны пандемии. Метод исследования — сплошной направленный по обращаемости. 1 группу (основную) составили 28 женщин с тяжелой или крайне тяжелой формой течения COVID-19 и критическим поражением легких (КТ-4; более 75 %); 2 группу (сравнения) — 28 беременных со среднетяжелой формой течения заболевания и поражением легких 25–50 % (КТ-2). Проводили скрининговую оценку степени эндогенной интоксикации. Степень тяжести заболевания определяли по шкале Национальной оценки раннего предупреждения (*англ.* National Early Warning Score, NEWS).

Результаты. Лабораторные показатели пациенток при поступлении и в разгар заболевания обладают статистически значимыми отличиями в общем анализе крови, такими как более высокий уровень лейкоцитов, эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, гемоглобина, а также наличием лимфопении и моноцитопении у женщин основной группы в разгар болезни. В то же время значения лейкоцитарного индекса и гематологического показателя интоксикации (ЛИИ и ГПИ) в основной группе превышают таковые в группе сравнения в 2 раза. У пациенток обеих групп отмечали высокие уровни острофазовых маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, — показателя тканевой деструкции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), однако как при поступлении, так и в разгар болезни эти показатели оказались статистически значимо выше в группе женщин с критическим поражением легких. В целом 20 из 28 пациенток 1 группы (71,4 %) имели крайне тяжелое течение заболевания, остальные 8 (28,6 %) — тяжелое. Во 2 группе все 28 пациенток (100 %) COVID-19 имели среднетяжелую форму (p = 0,000), при этом у всех отмечено выздоровление. Исходы COVID-19 у женщин с критическим поражением легких: выздоровели — 25 (89 %); погибли от осложнений COVID-19 крайне тяжелой степени — 3 (10,7 %).

Обсуждение. Самой частой лабораторной аномалией стал лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг в разгар болезни у женщин с критическим поражением легких, а также статистически значимое повышение уровня СРБ, ЛДГ, D-димера. Лишь при критическом поражении легких наблюдались легочные (парапневмонический плеврит, пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс, абсцесс легкого) и внелегочные осложнения (энцефалопатия, панические атаки, острое повреждение печени, сепсис, тромбоэмболические осложнения).

Заключение. Лабораторно в разгар заболевания в группе беременных с критическим поражением легких статистически значимо чаще наблюдается лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг. Показатели ЛИИ и ГПИ подтверждают эндогенную интоксикацию в разгар заболевания. Определяется статистически значимо более высокий уровень АСТ, ЛДГ, СРБ, D-димера при поступлении в стационар и в разгар заболевания как маркеров системного воспалительного ответа и цитолиза, что демонстрирует поражение одновременно нескольких систем органов.

Ключевые слова: интоксикация, манифестация, гестация, гематологические индексы, лейкоциты, маркеры, полипатии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 20 сентября 2021 г.). Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий, анализ данных медицинских документов и участие в исследовании.

Для цитирования: Клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с критическим поражением легких при COVID-19 / Е. Е. Воропаева, Ю. В. Хайдукова, Э. А. Казачкова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 90–103. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103. EDN: https://elibrary.ru/MWZANY.

Clinical and Laboratory Features and Maternal Outcomes in Pregnant Women with Critical Lung Damage in the COVID-19

Ekaterina E. Voropaeva, Yulia V. Khaidukova✉, Ella A. Kazachkova, Evgeny L. Kazachkov, Tatiana N. Shamaeva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ jumi.06@mail.ru

Abstract

Introduction. The spread of the delta strain of the SARS-CoV-2 virus during the third and fourth waves of the pandemic led to the fact that a large cohort of pregnant women and maternity women needed respiratory support, standard treatment methods had no effect, and negative outcomes for the mother and fetus has increased.

Purpose of the study. The aim is to determine clinical and laboratory features and maternal outcomes in pregnant women with the coronavirus disease 2019 (COVID-19) and critical lung damage.

Materials and methods. A comparative study was conducted, followed by a retrospective analysis of clinical and laboratory features, maternal outcomes in 56 pregnant women with COVID-19 treated in this maternity hospital in the first-fourth wave of the pandemic. The research method is continuous, sequential. The first group (main) consisted of 28 women with severe or extremely severe form of the course of COVID-19 and critical lung damage (more 75 %); The second group (comparison) — 28 pregnant women with a moderate form of the disease and lung damage of 25–50 %. Screening assessment of the degree of endogenous intoxication was carried out. The severity of the disease was determined by the evaluation scale National Early Warning Score (NEWS).

Results. Laboratory parameters of patients at admission and at the height of the disease have statistically significant differences in the general blood test, such as higher levels of leukocytes, eosinophils, rod-shaped neutrophils, hemoglobin, as well as lymphopenia and monocytopenia in women of the main group at the height of the disease. At the same time, the hematological indices of intoxication in the main group exceed the value of these indicators in the comparison group by two times. Patients of both groups had high levels of acute-phase markers of inflammation — C-reactive protein and ferritin, — an indicator of tissue destruction of lactate dehydrogenase, however, both at admission and at the height of the disease, these indicators were statistically significantly higher in the group of women with critical lung damage. In general, 20/28 patients (71.4 %) of group 1 had an extremely severe course of the disease, 8/28 (28.6 %) had a severe course. In second group, 28/28 patients (100 %) had moderate-severe NCI (p = 0.000), while recovery was noted in all of them. Outcomes of COVID-19 in women with critical lung damage: recovered — 25/28 (89 %); 3/28 (10.7 %) the patients died from complications of COVID-19 of an extremely severe degree.

Discussion. The most frequent laboratory anomaly was leukocytosis and a rod-shaped shift in the midst of the disease in women with critical lung damage, as well as a statistically significant increase in the level of C-reactive protein, lactate dehydrogenase, D-dimer. Pulmonary complications (parapneumonic pleurisy, pneumothorax, pneumomediastinum, hydrothorax, lung abscess) and extrapulmonary complications (encephalopathy, panic attacks, acute liver injury, sepsis, thromboembolic complications) were observed only with critical lung damage.

Conclusion. In the laboratory, at the height of the disease, in the group of pregnant women with critical lung damage, leukocytosis and stab shift are statistically significantly more common. Hematological indices of intoxication, leukocyte and hematological, confirm endogenous intoxication at the height of the disease. A statistically significantly higher level of aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, D-dimer is determined upon admission to the hospital and at the height of the disease as markers of systemic inflammatory response and cytolysis, which demonstrates the defeat of several organ systems simultaneously.

Keywords: intoxication, manifestation, gestation, hematological indices, leukocyte, markers, polypathies

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (Protocol No. 2 dated September 20, 2021). All patients gave written informed voluntary consent to carry out therapeutic and diagnostic measures, analyze these medical documents and participate in the study.

For citation: Voropaeva EE, Khaidukova YuV, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Shamaeva TN. Clinical and laboratory features and maternal outcomes in pregnant women with critical lung damage in the COVID-19. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):90–103. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-90-103. EDN: https://elibrary.ru/MWZANY.

© Воропаева Е. Е., Хайдукова Ю. В., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л., Шамаева Т. Н., 2024
© Voropaeva E. E., Khaidukova Yu. V., Kazachkova E. A., Kazachkov E. L., Shamaeva T. N., 2024

Введение

С развитием пандемии коронавирусной инфекции 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) появились публикации о ее опасности для беременных женщин и их новорожденных. Распространение дельта-штамма вируса SARS-CoV-2 во время 3–4 волн пандемии привело к тому, что большая когорта беременных женщин и родильниц нуждалась в респираторной поддержке, стандартные методы лечения не оказывали эффекта, возросло число случаев негативных исходов для матери и плода [1, 2]. Этот период пандемии характеризовался молниеносностью развития болезни и прогрессирования поражения легких до тотального за считанные часы [3]. Каждой четвертой беременной с пневмонией в период 1–4 волн пандемии требовалась интенсивная терапия с респираторной поддержкой [4]. Описаны единичные случаи материнской смерти, связанные с фатальными осложнениями COVID-19 [5–7]. В то же время Э. М. Локкен и др. (*англ.* E. M. Lokken et al.) отмечают, что летальность, связанная с COVID-19, среди беременных в 13,6 раз выше, чем у небеременных того же возраста [8].

Вероятность неблагоприятного исхода повышается с ростом объема поражения легочной ткани и коррелирует со степенью выраженности дыхательной недостаточности (ДН) [9]. Объем поражения легочной ткани, установленный с помощью компьютерной томографии (КТ), более 75 % (КТ-4) расценивается как критический. Статистических данных о доле пациенток с критическим поражением легких (КПЛ) среди когорты беременных с пневмонией при COVID-19 в доступной литературе мы не встретили. Недостаточно изучены клинико-лабораторные особенности, а также материнские исходы у беременных с КПЛ при COVID-19.

Цель работы — определить клинико-лабораторные особенности и материнские исходы у беременных с COVID-19 и критическим поражением легких.

Материалы и методы

Исследование проводили на кафедрах акушерства и гинекологии, а также патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ), на базе родильного дома Областной клинической больницы № 2 (Челябинск), перепрофилированном в инфекционный госпиталь по оказанию специализированной медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с COVID-19, а также их новорожденным на территории Челябинска и Челябинской области. За 2 года пандемии COVID-19 (апрель 2020 — март 2022 гг.) в родильном доме пролечено 5 544 пациентки с подтвержденным случаем COVID-19. При этом пневмония, подтвержденная с помощью КТ легких, установлена у 2 146 (38,7 %) беременных женщин. Из них у 28 (1,3 %) имела место COVID-19, осложненная пневмонией с критическим поражением легких (КТ-4; более 75 %).

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование с последующим ретроспективным анализом клинико-лабораторных особенностей, материнских исходов у 56 беременных с COVID-19, получавших лечение в представленном ранее родильном доме в 1–4 волны пандемии. Метод исследования — сплошной направленный по обращаемости. 1 группу (основную) составили 28 женщин с тяжелой (крайне тяжелой) формой течения COVID-19 и КПЛ (КТ-4; более 75 %); 2 группу (сравнения) — 28 беременных со среднетяжелой формой течения заболевания и поражением легких 25–50 %; КТ-2. Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий, анализ данных медицинских документов и участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ЮУГМУ (протокол № 2 от 20 сентября 2021 г.).

Критерии включения: одноплодная беременность, репродуктивный возраст, идентифицированный антиген SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале, КТ-4 (КПЛ) для 1 группы и КТ-2 для 2 группы, доступность медицинской документации для сбора информации о течении и исходе беременности, информированное согласие пациенток на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытом доступе.

Критерии невключения: вероятный или подозрительный случай COVID-19 (U07.2/Z03.8), отсутствие и недоступность медицинской документации, аутоимунные, ревматические, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные опухоли, туберкулез, ВИЧ-инфекция, психиатрические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания.

Использовали данные следующих медицинских документов: индивидуальная медицинская карта беременной и родильницы (форма № 111/у-20), история родов (форма № О96/у-20).

Все беременные были обследованы согласно действующим на момент событий версиям временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и «Организация оказания медицинской помощи беременным, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Диагноз устанавливали на основании идентификации антигена SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале методом полимеразной цепной реакции, данных эпидемиологического анамнеза, объективного и лабораторного обследования, специфических изменений по данным КТ легких, объем поражения которых оценивали по специальным шкалам [10, 11].

Проводили скрининговую оценку степени эндогенной интоксикации по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) [12] и гематологическому показателю интоксикации (ГПИ) [13].

Степень тяжести заболевания определяли по шкале Национальной оценки раннего предупреждения (*англ*. National Early Warning Score, NEWS)[1].

Комплексное лечение, соответствующее актуальным на момент событий временным методическим рекомендациям, осуществляла мультидисциплинарная бригада в составе акушера-гинеколога, пульмонолога, анестезиолога-реаниматолога, терапевта, инфекциониста, клинического фармаколога, иных специалистов по показаниям. В процессе обследования и лечения пациенток использовали современные телемедицинские технологии с участием специалистов Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова (Москва).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 19. При вычислении показателей описательной статистики для количественных данных учитывался их тип распределения. Для проверки гипотезы о соответствии распределения признака в генеральной совокупности нормальному закону распределения использовали критерий Шапиро — Уилка. Поскольку распределение количественных показателей отличалось от нормального закона распределения, в качестве меры центральной тенденции рассчитывали медиану (*англ*. Median, Me), а в качестве меры разброса — интерквартильный интервал (Q_1 ; Q_3). При сравнении двух независимых групп применяли непараметрический критерий Манна — Уитни.

При анализе категориальных (номинальных) признаков вычисляли абсолютную и относительную частоту (в %). Сравнение групп проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (если не наруша-

[1] Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS) / Евразийская ассоциация терапевтов. URL: https://clck.ru/38uKfp (дата обращения: 22.09.2023).

лись условия применения этого критерия). Если хотя бы в одной из ячеек таблиц сопряженности ожидаемая частота была меньше 5, использовали точный критерий Фишера. В тех случаях, когда ожидаемая частота была больше 5, но меньше 10, для анализа четырехпольных таблиц сопряженности применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости 0,05 [14].

Результаты

Возраст беременных 1 группы составил 33 (29,0; 35,6) года, 2 группы — 29,5 (26,0; 35,0) лет (p = 0,153). В обеих группах по 8 из 28 женщин (28 %) были в позднем репродуктивном возрасте. Пациентки не имели статистически значимых отличий по месту жительства, национальности, уровню образования, сфере занятости, у них отсутствовали вредные привычки. Соматический анамнез большинства беременных в исследуемых группах был отягощен. В начале беременности лишь четверть женщин 1 группы имела нормальный индекс массы тела, у остальных наблюдались нарушения жирового обмена. Во 2 группе нормальный индекс массы тела был у 15 из 28 пациенток (53,6 %). Нарушением жирового обмена разной степени тяжести страдали 21 женщина (75 %) 1 группы и 13 (46,4 %) 2 группы (p = 0,029). Ожирение 3 степени выявлено только у 5 пациенток (17,9 %) 1 группы (p = 0,05). При КПЛ чаще, чем во 2 группе, диагностировали хроническую артериальную гипертензию, варикозную болезнь, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, системную красную волчанку в неактивной фазе, хроническую анемию, однако различия не были статистически значимыми. С равной частотой в обеих группах встречались болезни органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы (табл. 1). В то же время следует отметить, что у пациенток с КПЛ статистически значимо чаще регистрировали полипатии (p = 0,000).

Таблица 1

Соматические заболевания в анамнезе пациенток исследуемых групп

Показатель	Пациентки исследуемых групп				p
	1 группа (n = 28)		2 группа (n = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствие соматических заболеваний и нарушений жирового обмена в анамнезе	0	0,0	3	10,7	0,236
Гипотиреоз, гипертиреоз, аутоимунный тиреоидит (E01, E02, E06.3)	8	28,6	5	17,9	0,527
Сахарный диабет (E10–E14)	2	7,1	0	0,0	0,471
Избыточная масса тела, ожирение (E66.0, E66.9, E67-имт)	21	75,0	13	46,4	0,029
Хронический синусит, хронические болезни миндалин, хронический бронхит (J31, J35, J41, J42)	6	21,4	6	21,4	1,000
Первичная гипертензия, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбофлебит (I10, I34.1, I83.9, I80)	14	50,0	8	28,6	0,101
Нарушения рефракции и аккомодации (H52)	3	10,7	6	21,4	0,469
Анемия (D50–D53)	5	17,9	2	7,1	0,419
Болезни желудка, желчного пузыря и желчевыводящих путей, поджелудочной железы (K29.7, K80.1, K80.2, K81.1, K83.4, K86.1)	6	21,4	7	25,0	1,000
Мочекаменная болезнь, болезнь мочевого пузыря, гломерулярные болезни, другие уточненные болезни почек и мочеточника (N20–N23, N30.8, N11.0, N03, T28.8)	9	32,1	7	25,0	0,767
Системная красная волчанка (M32), неактивная фаза	2	7,1	0	0,0	0,471
Полипатии	26	92,9	12	42,9	0,000

Среди пациенток основной группы не было первобеременных женщин, в группе сравнения — 9 из 28 женщин (32,1 %) (p = 0,002). В основной группе статистически значимо чаще встречались повторнородящие (26 пациенток (92,9 %)) (p = 0,023), в т. ч. рожающие 3 раз и более (15 женщин (53,6 %)) (p = 0,029). Акушерский анамнез пациенток был отягощен хирургическими абортами и самопроизвольными выкидышами в равной степени в исследуемых группах. Гинекологические заболевания в анамнезе с одинаковой частотой диагностировали у женщин обеих групп (табл. 2).

Таблица 2

Данные акушерско-гинекологического анамнеза пациенток исследуемых групп

Показатель	Пациентки исследуемых групп				*p*
	1 группа (*n* = 28)		2 группа (*n* = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Первобеременная	0	0,0	9	32,1	0,002
Повторнобеременная первородящая	2	7,14	1	3,6	0,553
Повторнобеременная повторнородящая	26	92,9	18	64,3	0,023
3 роды и более	15	53,6	7	25,0	0,029
Медицинский аборт (O04.9)	10	35,7	11	39,3	0,783
Несостоявшийся выкидыш, самопроизвольный аборт (O02.1, O03)	5	17,9	5	17,9	1,000
Экстракорпоральное оплодотворение (Z31.2)	0	0,0	2	7,1	0,491
Бесплодие (N97)	0	0,0	2	7,1	0,491
Лейомиома матки (D25)	2	7,1	3	10,7	1,000
Эндометриоз (N80)	1	3,6	2	7,1	1,000
Воспалительные болезни женских тазовых органов (N70–77)	2	7,1	2	7,1	1,000
Нарушения менструального цикла (N91, N92)	1	3,6	5	17,9	0,193

Пациентки обеих групп с ранних сроков беременности наблюдались в женской консультации. Течение беременности до манифестации COVID-19 осложнилось анемией, угрожающим абортом и ложными схватками, отеками, вызванными беременностью, без статистически значимых различий между группами (табл. 3). В то же время гестационный сахарный диабет (ГСД) диагностирован у 18 женщин (64,3 %) 1 группы, 9 пациенток (32,1 %) 2 группы (p = 0,032).

Таблица 3

Осложнения беременности у пациенток исследуемых групп до манифестации НКИ

Осложнения гестации	Пациентки исследуемых групп				*p*
	1 группа (*n* = 28)		2 группа (*n* = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Гестационная анемия (O99.0)	15	53,6	18	64,3	0,415
Угрожающий аборт (O20)	3	10,7	3	10,7	1,000
Угрожающие преждевременные роды (O47.0)	5	17,9	11	39,3	0,139
Отеки, вызванные беременностью (O12.0)	2	7,1	5	17,9	0,422
Гестационный пиелонефрит (O23.0)	1	3,6	0	0,0	1,000
Гестационная артериальная гипертензия (O13)	0	0,0	2	7,1	0,491
Преэклампсия (O14)	1	3,6	1	3,6	1,0
ГСД (O24)	18	64,3	9	32,1	0,032

Манифестация COVID-19 у ⅔ пациенток каждой группы произошла в III триместре гестации. Медиана срока гестации составила 31,05 (27,0; 33,8) недели в 1 группе, 32,5 (27,0; 35,0) — во 2 группе (p = 0,333). Беременные 1 группы госпитализировались в стационар на 5 (4,0; 6,8) день развития COVID-19, 2 группы — на 6 (4,0; 8,0) день (p = 0,265). В период 1–2 волн пандемии поступили 6 из 28 пациенток (21,4 %) 1 группы, 0 женщин (0 %) 2 группы; в период 3–4 волн — 22 беременных (78,6 %) основной группы, 28 женщин (100 %) группы сравнения. Пациентки обеих исследуемых групп не были вакцинированы от COVID-19. В обеих группах по 22 женщины (78,6 %) указывали на контакт с лихорадящим больным в семье или на работе. Ведущими жалобами у всех беременных в обеих группах были фебрильная лихорадка и сухой малопродуктивный кашель, треть женщин жаловалась на заложенность носа, каждая четвертая отмечала явления аносмии и боли в грудной клетке. При поступлении пациентки основной группы статистически значимо чаще предъявляли жалобы на общую слабость, одышку, сердцебиение (табл. 4).

При обследовании в первые сутки госпитализации у пациенток обеих групп по данным КТ диагностировали поражение легочной ткани, с высокой вероятностью ассоциированное с вирусной пневмонией COVID-19. При первичной КТ объем поражения легочной ткани статистически значимо отличался у беременных 1 и 2 групп и составил 36 (12; 85) % и 27 (8; 40) % соответственно (p = 0,04). Прогрессированием поражения легких считали слияние зон поражения, появление новых очагов, уве-

личение плотности легочной ткани [5]. В разгар болезни (пиковая стадия развития поражения легких по КТ)[1] двусторонний объем поражения легочной ткани у женщин основной группы составил 87,5 (76; 100) %, при этом у всех женщин быстро развилась ДН, требующая респираторной поддержки. В группе сравнения объем поражения легочной ткани в разгар болезни составил 32 (28; 36) % (p = 0,000).

Таблица 4

Жалобы пациенток при госпитализации

Показатель	Пациентки исследуемых групп				p
	1 группа (n = 28)		2 группа (n = 28)		
	абс.	%	абс.	%	
Субфебрильная лихорадка	12	42,9	11	39,3	
Фебрильная лихорадка	16	57,1	17	60,7	0,255
Кашель (сухой, с плохо отделяемой мокротой)	28	100,0	25	89,3	0,236
Аносмия	6	21,4	8	28,6	0,758
Боли в грудной клетке	7	25,0	3	10,7	0,295
Заложенность носа	11	39,3	8	28,6	0,521
Насморк	2	7,1	6	21,4	0,252
Одышка	21	75,0	9	32,1	0,001
Общая слабость	27	96,4	9	32,1	0,000
Сердцебиение (тахикардия)	10	35,7	0	0,0	0,002
Боль в горле	4	14,3	6	21,4	0,727
Боли в мышцах	4	14,3	4	14,3	1,000

Лабораторные показатели пациенток при поступлении и в разгар заболевания представлены в табл. 5. Обращают на себя внимание статистически значимые отличия в общем анализе крови, такие как более высокий уровень лейкоцитов, эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, гемоглобина, а также наличие лимфопении и моноцитопении у женщин основной группы в разгар болезни. В это же время гематологические индексы интоксикации (ЛИИ и ГПИ) в основной группе превышают значения таковых показателей в группе сравнения в 2 раза. У пациенток обеих групп отмечали высокие уровни острофазовых маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, — показателя тканевой деструкции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), однако как при поступлении, так и в разгар болезни эти показатели оказались статистически значимо выше в группе женщин с КПЛ. Уровень прокальцитонина в обеих группах был незначительно повышен, без статистически значимых отличий между группами. Кроме того, как при поступлении, так и в разгар заболевания у пациенток основной группы статистически значимо повышалась активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), практически в 2 раза превышая показатели во 2 группе. При поступлении в стационар пациентки 1 группы имели статистически значимо более низкий уровень общего белка сыворотки крови (p = 0,03). Средний показатель D-димера у всех беременных значительно превышал норму, характерную для срока гестации [15]. У женщин с КПЛ при ежедневном определении D-димера выявляли статистически значимо более высокий, чем в группе сравнения, уровень этого маркера.

Следует отметить, что к моменту разгара заболевания у всех пациенток обеих групп (100 %) имел место цитокиновый шторм, в связи с чем им проведена терапия препаратами рекомбинантных моноклональных антител к человеческому рецептору интерлейкина-6.

У всех пациенток 2 группы пневмония протекала без осложнений. Напротив, в группе с КПЛ у всех 28 женщин (100 %) развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (p = 0,000), у 16 (57,1 %) — парапневмонический плеврит (p = 0,000), у 13 (46,4 %) — пневмониогенный абсцесс (p = 0,04), у 10 (35,7 %) — гидроторакс (p = 0,05), у 7 (25 %) — спонтанный пневмоторакс и спонтанный пневмомедиастинум (p = 0,000). У всех женщин имел место большой объем пневмоторакса — от ⅔ до тотального. У 4 из 28 пациенток (14,3 %) представленные осложнения возникли при применении неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), у 1 женщины (3,6 %) — на фоне высокопоточной оксигенации.

[1] Методические рекомендации, алгоритмы действия медицинских работников на различных этапах оказания помощи, чек-листы и типовые документы, разработанные на период наличия и угрозы дальнейшего распространения новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. Версия 2,0 от 10.06.2020. Санкт-Петербург, 2020. 179 с. URL: https://clck.ru/38uMsM (дата обращения: 22.09.2023).

Таблица 5

Лабораторные показатели пациенток при поступлении (ПП) и в разгар заболевания (РЗ), Me (Q_1; Q_3)

Показатель	Исследуемые группы				*P*	
	1 группа		2 группа			
	ПП	РЗ	ПП	РЗ	ПП	РЗ
Лейкоциты, 10×9/л	6,6 (4,9; 8,2)	13,3 (9,9; 15,9)	6,9 (5,4; 8,0)	8,2 (5,6; 11,8)	0,95	0,00
Эритроциты, 10×12/л	3,74 (3,48; 4,40)	3,90 (3,47; 4,39)	3,93 (3,70; 4,20)	3,67 (3,40; 4,00)	0,28	0,08
Гемоглобин, г/л	110,0 (101,5; 122,5)	112,0 (99,5; 128,5)	112,5 (104,3; 124,8)	105,0 (96,0; 112,0)	0,37	0,04
Тромбоциты, 10×9/л	170,5 (147,8; 206,0)	204,0 (171,0; 263,8)	165,0 (139,3; 232,5)	180,0 (151,0; 252,0)	0,64	0,20
Эозинофилы, %	1 (1; 1)	0 (0; 1)	1 (1; 1)	1 (0; 1)	0,760	0,005
Палочкоядерные нейтрофилы, %	14,0 (10,0; 16,5)	17,5 (12,3; 23,8)	12,0 (6,25; 17,0)	9,5 (6,3; 12,0)	0,41	0,00
Лимфоциты, %	13,5 (10,0; 20,0)	8,5 (5,0; 14,3)	16,0 (11,3; 20,0)	21,0 (13,0; 25,8)	0,40	0,00
Сегментоядерные нейтрофилы, %	63,0 (57,0; 73,0)	66,5 (56,5; 76,8)	64,0 (55,0; 70,8)	59,0 (54,0; 67,0)	0,87	0,05
Моноциты, %	5,0 (3,0; 9,0)	3,0 (1,3; 5,0)	6,0 (5,0; 8,8)	7,0 (4,0; 9,8)	0,270	0,001
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	40,5 (35,0; 5,8)	43,0 (23,8; 55,0)	42,5 (35,5; 52,5)	46,0 (35,0; 52,5)	0,77	0,74
ЛИИ	8,00 (7,00; 13,80)	11,44 (7,65; 16,54)	8,00 (6,00; 12,00)	5,80 (3,60; 10,00)	0,530	0,002
ГПИ	21,60 (13,60; 44,70)	41,01 (24,98; 65,56)	23,48 (11,07; 42,20)	19,16 (12,30; 29,50)	0,360	0,002
Щелочная фосфатаза, ед/л	157,0 (102,3; 226,8)	177,0 (128,0; 251,5)	232,0 (127,0; 277,5)	197,5 (120,0; 267,5)	0,12	0,74
АСТ, ед/л	41,0 (24,3; 84,3)	56,0 (30,3; 118,8)	22,0 (14,3; 41,0)	32,5 (21,5; 50,8)	0,002	0,001
Аланинаминотрансфераза, ед/л	29,0 (14,5; 58,5)	47,0 (22,3; 99,0)	23,5 (15,3; 33,5)	28,0 (20,3; 35,0)	0,36	0,03
Мочевина, ммоль/л	2,5 (1,7; 3,5)	5,2 (2,7; 7,4)	2,4 (2,0; 3,0)	2,7 (2,3; 3,7)	0,790	0,001
Креатин, мкмоль/л	69,5 (58,0; 79,0)	72,0 (64,3; 84,5)	65,0 (59,3; 72,8)	67,5 (60,8; 72,0)	0,19	0,04
Лактат, ммоль/л	3,80 (2,60; 5,20)	4,30 (3,20; 5,20)	3,20 (2,46; 3,90)	3,60 (2,80; 4,20)	0,15	0,02
ЛДГ, Е/л	646,5 (463,8; 1385,3)	1 259,5 (685,5; 1 632,5)	403,5 (363,8; 508,5)	520,5 (399,5; 560,0)	0,00	0,00
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,1; 6,5)	4,8 (4,2; 5,3)	4,8 (3,8; 5,8)	4,3 (3,9; 4,8)	0,05	0,07
СРБ, мг/л	57,5 (25,3; 85,0)	47,0 (28,5; 87,0)	18,0 (10,0; 24,0)	17,5 (8,0; 38,0)	0,00	0,00
Общий белок, г/л	61,0 (55,3; 64,8)	59,0 (52,0; 64,0)	65,0 (60,0; 70,3)	58,0 (55,0; 62,0)	0,03	0,79
D-димер, нг/мл	2 029,0 (534,3; 3 000,0)	3 000 (2 983,0; 3 000,0)	658,5 (268,3; 1 072,5)	698,5 (311,3; 1 166,5)	0,005	0,000
Ферритин, нг/мл	114,0 (53,5; 355,0)	207,0 (58,0; 410,0)	73,5 (23,0; 137,3)	90,5 (56,5; 190,0)	0,02	0,05
Прокальцитонин	0,00 (0,00; 1,00)	0,13 (0,07; 0,64)	0,00 (0,00; 0,00)	0,10 (0,06; 0,38)	0,08	0,35

Острое повреждение печени имело место у 14 пациенток (50 %) 1 группы, причем отклонения в состоянии печени были ассоциированы с тяжестью течения COVID-19. Во 2 группе эти осложнения не встречались (p = 0,000).

Ярким внелегочным осложнением COVID-19 с КПЛ явились также панические атаки у 5 из 28 пациенток (17,9 %) (p = 0,05). У 7 женщин (25 %) 1 группы в разгар заболевания развилась острая энцефалопатия. Во 2 группе таких осложнений не было (p = 0,000).

В целом 20 пациенток (71,4 %) 1 группы имели крайне тяжелое течение заболевания, 8 (28,6 %) — тяжелое. Во 2 группе у всех 28 пациенток (100 %) COVID-19 имела среднетяжелую форму (p = 0,000), при этом у всех отмечено выздоровление. Исходы COVID-19 у женщин с КПЛ: выздоровели — 25 из 28 (89,3 %); 3 пациентки (10,7 %) погибли от осложнений COVID-19 крайне тяжелой степени. Это составило 0,14 % по отношению ко всем беременным, получавшим лечение по поводу COVID-19 с пневмонией (2 143 пациентки), и 0,05 % по отношению ко всем беременным с подтвержденным случаем COVID-19, которые находились под нашим наблюдением (5 544 пациентки).

Так, беременная Ф. 34 лет, страдавшая на момент курации системной красной волчанкой с подострым течением (низкой степени активности), поражением кожи, суставов, ретикуло-эндотелиальной системы, сердца, почек, легких, вторичным системным остеопорозом, врожденным гипотиреозом, отягощенным аллергоанамнезом, гестационным сроком 22–23 недели умерла на 18 день COVID-19 с КПЛ — двусторонняя субтотальная (КТ-4, 95 %) серозно-десквамативная пневмония с явлениями организации. Внелегочными смертельными осложнениями явились тромбоэмболия ствола, правой и левой ветвей легочной артерии, шок смешанного генеза (кардиопульмональный и инфекционно-токсический).

Пациентка Щ. 33 лет, имевшая нарушение жирового обмена, первичный гипотиреоз (субкомпенсация), гестационный сахарный диабет, погибла на 26 день болезни и 21 день послеродового периода от осложнений COVID-19 в виде двусторонней субтотальной (КТ-4, 95 %) вирусно-бактериальной серозно-десквамативной пневмонии с фокусами фибринозно-гнойной, с явлениями организации, абсцедирования и инфарцирования. Имели место пневмоторакс справа, пневмомедиастинум, ОРДС, инфекционно-токсический шок, явившийся непосредственной причиной смерти.

Пациентка Б. 23 лет, страдавшая ожирением II степени, жировым гепатозом, хроническим тонзиллитом, экземой рук, гестационным сахарным диабетом, умерла на 19 день болезни и 4 сутки послеродового периода от осложнений COVID-19 в виде двусторонней субтотальной (КТ-4, 95 %) вирусно-бактериальной серозно-десквамативной пневмонии с фокусами фибринозно-гнойной, с явлениями организации и инфарцирования, приведшей к ОРДС, инфекционно-токсическому шоку. При гистологическом исследовании легких обращал на себя внимание тромбоз микроциркуляторного русла, ветвей легочных артерий и вен разного калибра с образованием фибриновых и организующихся тромбов.

Во всех аутопсиных наблюдениях патогенная флора не определялась. Следует отметить, что все три случая материнской смерти признаны непредотвратимыми.

Обсуждение

Одной из ведущих клинических форм COVID-19 у беременных женщин является вирусная пневмония с различным объемом поражения легочной ткани. В то же время для COVID-19 характерен клинический полиморфизм, мультисистемные проявления, обусловленные вирусным поражением эндотелия сосудов, тканей печени, почек, желудка, селезенки, кишечника, костного и головного мозга, лимфатических узлов, кожи, а также их иммуноопосредованным повреждением [16]. За счет диффузного эндотелиального повреждения развивается эндотелиальная дисфункция, приводящая к вазоконстрикции, гиперпроницаемости сосудов, нарушению микроциркуляции, микротромбозам, отеку, кровоизлияниям, некрозу, геморрагическим инфарктам различных органов, полиорганным нарушениям [17].

На нашем материале у 38,7 % беременных с COVID-19 имела место пневмония, при этом у 1,3 % женщин с COVID-19 и пневмонией наблюдалось КПЛ.

Известно, что риск возникновения тяжелых форм выше у женщин старше 35 лет, имеющих ожирение, сахарный диабет, гестационный сахарный диабет, артериальную гипертензию, курящих табак [18]. Пациентки с КПЛ на нашем материале имели медиану возраста 33 (29; 35,8) года, много-

численные соматические заболевания, при этом статистически значимо чаще у них регистрировали нарушение жирового обмена и полипатии.

Распространенность полипатий у беременных с COVID-19 недостаточно изучена, чаще встречается информация о самих сочетающихся заболеваниях [19]. Полипатии (семейство либо ассоциация болезней) — болезненное состояние организма человека, обусловленное множеством патологических процессов (патофизиологических и патоморфологических), их проявлений, осложнений, последствий, которые могут квалифицироваться как нозологические формы (единицы), клинико-диагностические признаки и симптомы [20]. Термин «полипатия» рассматривается как синоним синтропии, коморбидности, мультиморбидности, плюрипатологии [21].

Мы рассматриваем понятие полипатии как сочетание трех и более болезней и медицинских состояний у одного человека без учета единства или разности их патогенеза.

Влияние полипатии на материнские исходы изучено мало, хотя мультиморбидность среди беременных широко распространена [22], что согласуется и с нашими данными. Ряд авторов усматривает связь между мультиморбидностью и негативными материнскими исходами [23].

А. В. Молочков и др. [24] указывают, что в отсутствие коморбидных состояний частота летального исхода при COVID-19 у небеременных составляет 9,4 %, мультиморбидность повышает частоту неблагоприятного исхода до 24,8 %. Коморбидность является одним из определяющих факторов прогноза внутрибольничной летальности у пациентов с COVID-19 [24].

В обзоре литературы по полипатиям А. В. Фус, Г. И. Подолинный [25] затронули вопрос развития COVID-19 у пациентов с полипатиями в Китае и других странах. Авторы указали, что наличие полипатий в любом возрасте является фактором риска тяжелого течения COVID-19.

Безусловно, большая частота полипатий у беременных с COVID-19 с КПЛ требует учета всего множества заболеваний, имеющихся у пациентки, в процессе оказания медицинской помощи.

С увеличением срока беременности нарастают физиологические изменения в организме, способствующие быстрому увеличению объема поражения легочной ткани, стремительному развитию ДН и высокому риску тромбозов [7, 26]. На нашем материале среди пациенток с КПЛ за два года пандемии не было ни одной женщины в I триместре беременности, все находились в конце II — начале III триместра гестации, что согласуется с данными литературы [5, 27].

Все пациентки COVID-19 и КПЛ были повторнобеременными, статистически значимо чаще — повторнородящими, рожающими третий и более раз. У беременных с COVID-19 и КПЛ статистически значимо чаще выявляли гестационный сахарный диабет.

Обращает на себя внимание крайне низкая частота регистрации преэклампсии (ПЭ) у беременных с КПЛ при COVID-19 вопреки тому, что ключевым звеном патогенеза ПЭ является эндотелиальная дисфункция [19, 28]. Схожие с нами данные получили коллеги из Беларуси [29]. Мы полагаем, что у наблюдаемых нами женщин своевременно начатое адекватное лечение оборвало процесс иммуноопосредованного повреждения эндотелия.

Несмотря на одинаковые сроки поступления в стационар (в среднем 5–6 день болезни) и сходные клинические проявления в виде лихорадки и кашля, женщины с КПЛ при поступлении статистически значимо чаще предъявляли жалобы на общую слабость, одышку, сердцебиение. Этот факт объясняется статистически значимо более высоким начальным объемом поражения легких и более выраженной эндогенной интоксикацией у женщин 1 группы. Т. Е. Белокриницкая и др., изучая материнскую смертность (МС) и случаи near miss при COVID-19, выявили площадь поражения легких более 50 % в 71,4 % случаев МС и только в 21,6 % случаев near miss. Авторы продемонстрировали, что поражение легких более 50 % (КТ-3, КТ-4) по данным КТ повышает риск неблагоприятного исхода для женщины в 9 раз, а позднее начало лечения антибиотиками — в 4,6 раза [5]. В то же время А. И. Гареева и др. не выявили статистически значимых различий в клинических проявлениях COVID-19 у 22 выздоровевших и 17 умерших беременных с тяжелым течением заболевания [7].

Наше исследование показало, что в 71,4 % случаев КПЛ у беременных имеет место крайне тяжелое течение, в 28,6 % — тяжелое течение COVID-19. Мы полагаем, что тяжесть COVID-19 — сложное клинико-лабораторно-инструментальное понятие, в то время как объем (процент по данным КТ) поражения легочной ткани — исключительно инструментальное понятие, что требует разграниче-

ния. В нашем исследовании крайне тяжелое течение COVID-19 у 20 из 28 женщин (71,4 %) с КПЛ было связано с тяжелым ОРДС и развитием синдрома полиорганной недостаточности. Есть мнение, что двустороннее КПЛ свидетельствует о непредотвратимости летального исхода [3]. Напротив, В. В. Паршин и др., изучая объем поражения легких у больных пневмонией за 1–2 дня до летального исхода, пришли к выводу, что смерть пациента была обусловлена не только объемом поражения легочной ткани, но и иными клиническим факторами [30].

Анализ данных лабораторных исследований показал значимые отличия между группами как при поступлении в стационар, так и в разгар заболевания. Самой частой лабораторной аномалией явился лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг в разгар болезни у женщин с КПЛ, а также статистически значимое повышение уровня СРБ, ЛДГ, D-димера, что согласуется с литературными данными [7, 31, 32].

В нашем исследовании отмечены статистически значимое увеличение уровня нейтрофилов и снижение уровня лимфоцитов при КПЛ в разгар заболевания с превышением соотношения этих показателей при КПЛ в 2,8 раза.

Полученные нами данные согласуются с результатами Б. Жань и др. (*англ.* B. Zhang et al.), которые показали, что повышенное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов может быть маркером тяжелого течения COVID-19 уже на ранних стадиях [33]. О лимфопении при тяжелом течении COVID-19 свидетельствуют результаты ряда других исследований [34, 35]. Также отмечено, что повышенный риск ОРДС связан со снижением числа лимфоцитов и увеличением числа нейтрофилов. Кроме того, последнее обстоятельство ассоциировано с повышенным риском смерти [36].

При изучении гематологических индексов интоксикации установлено, что ЛИИ и ГПИ были схожи между группами при госпитализации в стационар ($p = 0{,}53$ и $p = 0{,}36$) и увеличились до статистически значимых различий в момент разгара заболевания ($p = 0{,}001$).

По литературным данным, железодефицитная анемия является устойчивым фактором риска тяжелого течения COVID-19 у беременных [7, 27]. Однако наше исследование показало, напротив, статистически значимо более высокий уровень гемоглобина пациенток с КПЛ в разгар заболевания, что может быть связано со сгущением крови. У женщин с КПЛ статистически значимо выше оказался уровень АСТ и ЛДГ при поступлении и в разгар заболевания, что согласуется с данными литературы [7]. АСТ участвует в обеспечении бесперебойной работы цикла 3-карбоновых кислот, является маркером цитолиза клеток миокарда, печени, почек, скелетной мускулатуры. Увеличением активности ЛДГ сопровождаются цитолиз, некроз кардиомиоцитов и гепатоцитов, шок, гипоксия [37].

СРБ — самый легкодоступный для исследования острофазовый белок, маркер повреждения — оказался статистически значимо выше в группе беременных с КПЛ при поступлении и в разгар заболевания. Повышение концентрации СРБ в сыворотке крови развивается в ответ на высвобождение интерлейкина-6 и интерлейкина-1. СРБ способствует удалению эндогенных веществ, образующихся в результате деструкции клеток [38]. Предполагается, что он участвует в повреждении клеточной мембраны, тем самым делая клетки менее токсичными и иммуногенными [39]. В качестве еще одного острофазного белка определяли ферритин, традиционно применяемый для оценки количества депонированного железа [38]. Этот показатель оказался статистически значимо выше у беременных с КПЛ при поступлении в стационар.

У беременных с КПЛ мы наблюдали статистически значимо более выраженное повышение уровня D-димера в сравнении с женщинами группы сравнения. Мы полагаем, что этот факт связан с гиперактивацией коагуляционного каскада на фоне выраженного системного воспалительного ответа, что согласуется с литературными данными [40]. Мы солидарны с коллегами [39, 41] и считаем, что высокий уровень D-димера отражает поражение микроциркуляторного русла легких тромбами, обусловливая потребность в различных методах респираторной поддержки и высоких дозах низкомолекулярных гепаринов.

Лишь при КПЛ мы наблюдали легочные осложнения (парапневмонический плеврит, пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс, абсцесс легкого) и внелегочные осложнения (энцефалопатия, панические атаки, острое повреждение печени, сепсис, тромбоэмболические осложнения).

Заключение

Беременные с COVID-19 и КПЛ в 71,4 % наблюдений имеют крайне тяжелое течение инфекции на фоне полипатий, в 28,6 % — тяжелое. При этом регистрируются выраженные изменения марке-

ров системного воспалительного ответа и цитолиза, эндогенной интоксикации, что демонстрирует поражение нескольких систем органов.

При КПЛ наблюдаются легочные осложнения (парапневмотический плеврит, пневмоторакс, пневмомедиастинум, гидроторакс, абсцесс легкого) и внелегочные осложнения (энцефалопатия, острое повреждение печени, сепсис, тромбоэмболические осложнения, панические атаки).

Множественные осложнения на фоне полипатий при КПЛ могут привести к материнской смерти (на нашем материале — в 10,7 % наблюдений).

Список источников | References

1. Seasely AR, Blanchard CT, Arora N, Battarbee AN, Casey BM, Dionne-Odom J, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) delta (B.1.617.2) variant. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;138(6):842–844. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004607.
2. Wang AM, Berry M, Moutos CP, Omere C, Clark SM, Harirah HM, et al. Association of the delta (B.1.617.2) variant of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) with pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2021;138(6):838–841. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004595.
3. Karimova DG. Clinical characteristics of SARS-COV-2 associated lethal pneumonia in pregnant women. *Health Care of Tajikistan*. 2022;(1):54–60. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.52888/0514-2515-2022-352-1-54-60.
4. Bezhenar VF, Zazerskaya IE, Kucheryavenko AN, Meshchyaninova SG, Mazurok VA, Rzheutskaya RE, et al. A case of the rapid course of the novel coronavirus infection (COVID-19) in a pregnant woman. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2021;(1):186–193. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.186-193.
5. Bezhenar VF, Zazerskaya IE, Bettiher OA, Nesterov IM, Bautin AE. Controversial issues of obstetric tactics in the management of pregnancy and delivery of patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2020;(5):13–21. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21.
6. Belokrinitskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI, Parfenova YaA. Maternal mortality and critical conditions (near miss) in COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(5):114–120. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/repro202127051114.
7. Gareyeva AI, Mozgovaya EV, Belopolskaya MA, Kovalchuk AS, Kucheryavenko AN. Experience in managing pregnant women with severe and extremely severe forms of COVID-19. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(1):11–22. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17816/JOWD72169.
8. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2021;225(1):77.e1-77.e14. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1221.
9. Komissarova KV, Godzenko AV, Doroshenko DA, Gordeev IG, Averkov OV, Vechorko VI. Comparison of the clinical course, outcomes, and long-term consequences in patients after SARS-CoV-2 infection with critical extent of lung tissue damage (CT-3–4, CT-4), in the first and second waves of the pandemic. *Medical Business*. 2021;(4):90–95. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.24412/2071-5315-2021-12397.
10. Morozov SP, Protsenko DN, Smetanina SV, Andreichenko AE, Ambrosi OE, Balanyuk EA, et al. *Radiation diagnosis of coronavirus disease (COVID-19): Organization, methodology, interpretation of results*. The best practices of radiation and instrumental diagnostics. Iss. 65. Moscow: NPKTs DiT DZM; 2020. 60 p. (In Russ.). Available from: https://clck.ru/38uzde [Accessed 22 September 2023].
11. Sinitsyn VE, Tyurin IE, Mitkov VV. Consensus guidelines of Russian Society of Radiology (RSR) and Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) "Role of Imaging (X-ray, CT and US) in Diagnosis of COVID-19 Pneumonia" (version 2). *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;101(2):72–89. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89.
12. Skryabina VV. Indicators of the leukocyte index of intoxication in pregnant women with physiological and complicated gestation. *Privolzhsky Scientific Journal*. 2012;7(11):49–54. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/pbaltn.
13. Vasiliev VS, Komar VI, Sheiko MI. Evaluation of the severity of intoxication in acute infectious diseases. *Healthcare of Belarus*. 1984;(3):46–49. (In Russ.).
14. Lang TA, Sessik M. How to report statistics in medicine. Annotated guidelines for authors, editors and reviewers. Moscow: Practical medicine; 2011. 480 p. (In Russ.). Available from: https://clck.ru/38v2La [Accessed 22 September 2023].
15. Vereina NK, Sinitsyn SP, Tchulkov VS. The dynamics of indicators of hemostasis in case of physiologically progressing pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012;(2):43–45. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/oxffex.
16. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. 2020;67(5):245–252. (In Eng., Span.). DOI: https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004.

17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (20)30937-5.
18. Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Shifman EM. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. *Annals of Critical Care*. 2020;(2):41–48. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-41-48.
19. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
20. Shamurova YuYu. Factors of multiple diseases. *Kazan Medical Journal*. 2008;89(3):286–290. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/jaikui.
21. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, Bakulin IG, Bakulina NV, Boldueva SA, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5–56. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
22. Lee SI, Azcoaga-Lorenzo A, Agrawal U, Kennedy JI, Fagbamigbe AF, Hope H, et al. Epidemiology of pre-existing multimorbidity in pregnant women in the UK in 2018: A population-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):120. DOI: https://doi.org/10.1186/s12884-022-04442-3.
23. Allotey J, Fernandez S, Bonet M, Stallings E, Yap M, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m3320.
24. Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EY, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, et al. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: The treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):1–10. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040.
25. Fus AV, Podolinny GI. Polypathy: searching for etiopathogenetic risks factors. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(2):135–144. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.22363/2313-0245-2020-24-2-135-144.
26. Adamyan LV, Vechorko VI, Konysheva OV, Kharchenko EI. Pregnancy and COVID-19: Current issues (Literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(3):70–77. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/repro20212703170.
27. Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA. Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: A comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021. *Gynecology*. 2021;23(5):421–427. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.26442/20795696.2021.5.201107.
28. Leavitt AO, Li Q, Chan ED. Re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: A prospective observational study. Common pathophysiology of pre-eclampsia and severe COVID-19? *BJOG*. 2021;128(3):618–619. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.16584.
29. Kharlenok VI, Leonovich EG, Roslik LA, Famina MP, Bordyukova EE. Pregnancy and perinatal outcomes in women with COVID-19 infection. The experience of the Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2022;21(3):53–63. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/pujjbo.
30. Parshin VV, Berezhnaia EE, Ketskalo MV, Lezhnev DA. The computer-tomographic semiotics, volume of lung damage and morphological comparisons in patients with severe and extremely severe coronavirus pneumonia (COVID-19). *Radiology — Practice*. 2021;(1):34–51. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/pyslat.
31. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A preliminary analysis. *AJR. American Journal of Roentgenology.* 2020;215(1):127–132. DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072.
32. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;151(1):7–16. DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.13329.
33. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020;(7):157. DOI: https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157.
34. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395 (10223):507–513. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
35. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
36. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–943. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
37. Dolgov VV, Menshikov VV (eds.). *Clinical laboratory diagnostics: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Vol. 1. 928 p. (In Russ.).
38. Dolgov VV, Shevchenko OP, Sharyshev AA, Bondar VA. *Turbidimetry in laboratory practice*. Moscow: Reafarm; 2007. Chapter 5; p. 83–88. (In Russ.).

39. Vorobyeva N, Vorobyeva A. Predictive value of D-dimer in COVID-19. *Health Care Standardization Problems*. 2021;(5–6):36–42. (In Russ.). DOI: http://doi.org/10.26347/1607-2502202105-06036-042.
40. Dati F, Metzmann E. *Proteins. Laboratory tests and clinical application*. Moscow: Labora; 2007. Chapter 7, p. 89–90. (In Russ.).
41. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1324–1329. DOI: https://doi.org/10.1111/jth.14859.

Информация об авторах

Екатерина Евгеньевна Воропаева — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: katya_voropaeva@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0800-3380

Юлия Владимировна Хайдукова ✉ — аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: jumi.06@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8751-7149

Элла Алексеевна Казачкова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: kazachkovaea@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1672-7058

Евгений Леонидович Казачков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В. Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: doctorkel@narod.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4512-3421

Татьяна Николаевна Шамаева — кандидат педагогических наук, доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.
E-mail: shamtan@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6327-2685

Information about the authors

Ekaterina E. Voropaeva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: katya_voropaeva@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0800-3380

Yulia V. Khaydukova✉ — Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: jumi.06@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8751-7149

Ella A. Kazachkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: kazachkovaea@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1672-7058

Evgeny L. Kazachkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after Professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: doctorkel@narod.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4512-3421

Tatiana N. Shamaeva — Candidate of Sciences (Pedagogy), Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics, Computer Science and Statistics, Physics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: shamtan@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6327-2685

Рукопись получена: 24.10.2023. Одобрена после рецензирования: 04.12.2023. Принята к публикации: 16.02.2024.

Received: 24.10.2023. Revised: 04.12.2023. Accepted: 16.02.2024.

УДК 616.5-003.829
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-104-111
https://elibrary.ru/NUBYYC

К вопросу дифференциального диагноза гиперпигментаций кожи: клинический случай парестетической ноталгии

Марина Анатольевна Уфимцева [1, 2], Юрий Михайлович Бочкарев [1, 2], Мария Сергеевна Ефимова [1] ✉, Кристина Игоревна Николаева [1, 2]

[1] Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[2] Свердловский областной кожно-венерологический диспансер, Екатеринбург, Россия

✉ msergeevna24@gmail.com

Аннотация

Введение. Расстройства пигментации представляют собой обширную группу заболеваний, включающую в себя как врожденные формы с различными вариантами наследования, так и вторичные приобретенные формы, обусловленные кожными или системными заболеваниями.

Цель публикации — демонстрация особенностей дифференциальной диагностики гиперпигментаций кожи на примере клинического случая парестетической ноталгии.

Материалы и методы. Проведен обзор зарубежных и отечественных литературных источников с использованием поисковых систем eLibrary.Ru, Scopus, PubMed. На основе добровольного информированного согласия пациента проведен анализ медицинской документации, клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментального обследования.

Результаты. В статье представлен обзор литературы, а также клинический случай парестетической ноталгии у пациентки с дегенеративно-дистрофическими изменениями грудного отдела позвоночника.

Обсуждение. Парестетическая ноталгия относится к обширной группе кожных дизестезий и представляет собой сенсорную нейропатию, характеризующуюся локализованным унилатеральным зудом и гиперпигментацией кожи спины в зоне иннервации кожных ветвей грудных спинномозговых нервов, поражая чаще женщин взрослого и пожилого возраста. Неспецифичность кожных проявлений парестетической ноталгии и низкая осведомленность врачей об этом заболевании могут приводить к диагностическим и тактическим ошибкам. Различный по интенсивности кожный зуд является основным симптомом заболевания, приводя к акцентуации на нем и снижению качества жизни пациентов.

Заключение. С учетом междисциплинарного характера патологии статья может представлять интерес для неврологов, нейрохирургов, дерматовенерологов, терапевтов, врачей общей практики, онкологов, эндокринологов.

Ключевые слова: гиперпигментация, парестетическая ноталгия, дизестезии, кожный зуд

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование проведено в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией.

Информированное согласие. Пациентом заполнено информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию.

Для цитирования: К вопросу дифференциального диагноза гиперпигментаций кожи: клинический случай парестетической ноталгии / М. А. Уфимцева, Ю. М. Бочкарев М. С. Ефимова, К. И. Николаева // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 104–111. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-104-111. EDN: https://elibrary.ru/NUBYYC.

On the Question of Differential Diagnosis of Skin Hyperpigmentations: The Clinical Case of Notalgia Paresthetica

Marina A. Ufimtseva [1, 2], Yurij M. Bochkarev [1, 2], Maria S. Efimova [1], Kristina I. Nikolaeva [1, 2]

[1] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[2] Sverdlovsk Regional Dermatology and Venereology Dispensary, Ekaterinburg, Russia

✉ msergeevna24@gmail.com

Abstract

Introduction. Developmental disorders acquire an extensive group of diseases, including congenital forms in inheritance variants, as well as secondary acquired forms due to skin or systemic manifestations.

The purpose of this publication is to demonstrate the features of the differential diagnosis of skin hyperpigmentation to identify the clinical manifestation of notalgia paresthetica.

Materials and methods. A review of foreign and domestic literary sources was carried out using the search engines eLibrary.Ru, Scopus, PubMed. On the basis of the patient's voluntary informed consent, an analysis of medical documentation was carried out, taking into account clinical and anamnestic data and the results of laboratory and instrumental examination.

Results. The article presents a review of the literature, as well as a clinical case of notalgia paresthetica in a patient with degenerative-dystrophic changes in the thoracic spine.

Discussion. Notalgia paresthetica belongs to a large group of cutaneous dysesthesias and is a sensory neuropathy characterized by localized unilateral itching and hyperpigmentation of the skin of the back in the zone of innervation of the cutaneous branches of the thoracic spinal nerves, affecting more often adult and elderly women. The nonspecificity of skin manifestations of notalgia paresthetica and the low awareness of doctors about this disease can lead to diagnostic and tactical errors. Skin itching of varying intensity is the main symptom of the disease, leading to an accentuation of its disease and a decrease in the quality of life of patients.

Conclusion. Given the interdisciplinary nature of the pathology, the article may be of interest to neurologists, neurosurgeons, dermatovenereologists, general practitioners, general practitioners, oncologists, and endocrinologists.

Keywords: hyperpigmentation, notalgia paresthetica, dysesthesia, pruritus

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was conducted in strict accordance with the Helsinki Declaration.

Informed consent. The patient has completed an informed voluntary consent for medical intervention and publication.

For citation: Ufimtseva MA, Bochkarev YuM, Efimova MS, Nikolaeva KI. On the question of differential diagnosis of skin hyperpigmentations: The clinical case of notalgia paresthetica. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):104–111. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-104-111. EDN: https://elibrary.ru/NUBYYC.

© Уфимцева М. А., Бочкарев Ю. М., Ефимова М. С., Николаева К. И., 2024
© Ufimtseva M. A., Bochkarev Yu. M., Efimova M. S., Nikolaeva K. I., 2024

Введение

Расстройства пигментации, которые являются важной проблемой для дерматовенеролога, условно подразделяются на заболевания с усилением и ослаблением нормальной пигментации кожи и слизистых оболочек [1]. Гиперпигментации представляют собой группу болезней, включающих в себя как врожденные формы с различными вариантами наследования, так и вторичные приобретенные формы, обусловленные кожными или системными заболеваниями, при которых в той или иной степени усиливается пигментация кожи [2].

Гиперпигментация может быть результатом избытка меланина (гипермеланоз), отложений в коже железа (гемосидероз), каротина (каротинодермия) или вещества, обычно в коже не обнаруживаемого (дисхромия). Гипермеланоз может быть классифицирован как генерализованный и локализованный. Генерализованные или диффузные гипермеланозы часто являются кожными проявлениями системных (метаболических или эндокринных) заболеваний или следствием лекарственной терапии [3, 4]. Так, например, к заболеваниям, сопровождающимся усилением окраски кожи и слизистых оболочек, относятся болезнь Аддисона, болезнь Реклингаузена, хлоазма, меланоз Риля, токсическая меланодермия Габермана — Гоффмана, пойкилодермия Сиватта и многие другие.

Локализованные гипермеланозы встречаются при опухолях кожи, нарушении сердечной деятельности, пигментированных формах воспалительных и инфекционных дерматозов [1].

Целью настоящей публикации является демонстрация особенностей дифференциальной диагностики гиперпигментаций кожи на примере клинического случая парестетической ноталгии.

Материалы и методы

Представлен клинический случай парестетической ноталгии у женщины 51 года. Материалами для исследования стали медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, результаты проведенных объективных лабораторных и инструментальных методов обследования: клиническое и биохимическое исследования крови, клиническое исследование мочи, серологическое исследование крови на сифилис, гистологическое исследование биоптата пораженной кожи, магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника.

Результаты

На амбулаторный дерматовенерологический прием обратилась пациентка Р. (51 год) с жалобами на пятна на спине, сопровождающиеся умеренным постоянным зудом. При активном расспросе предъявляет жалобы на периодические боли в спине, нарастающие в конце рабочего дня и при длительном нахождении в вынужденном положении, ощущение ползанья мурашек, периодическое преходящее онемение пальцев кистей. Жалоб общего характера, а также типичных для патологии органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы не предъявляет.

Anamnesis morbi. Считает себя больной в течение 8 лет, когда появилось одно пятно в правой лопаточной области. За последние 2–3 года отмечала распространение высыпаний. Неоднократно обращалась к дерматовенерологам — назначалась терапия топическими глюкокортикостероидами (временный частичный положительный эффект в виде уменьшения зуда во время терапии), также назначались системные антигистаминные препараты, проводилась селективная терапия ультрафиолетовым облучением с длиной волны 311 нм (без эффекта).

Anamnesis vitae. У родственников хронических заболеваний кожи нет. В течение 30 лет работает медсестрой. Травм, операций, переливания крови не было, венерические заболевания, вирусные гепатиты, туберкулез, сифилис, ВИЧ не переносила. Сопутствующая патология — мочекаменная болезнь. С 45 лет начала отмечать боли в спине, в области грудного отдела позвоночника, иногда отдающие в правую лопатку. За медицинской помощью по этому поводу не обращалась, самостоятельно периодически при болях принимала нестероидные противовоспалительные препараты. Бытовые условия: постоянно проживает в благоустроенной квартире, одна. Привычные интоксикации: употребление алкогольных напитков около 1 раза в 1 месяц; табакокурение, употребление наркотических веществ, токсикоманию отрицает. Аллергоанамнез спокоен.

Status praesens. Внешний вид соответствует полу и возрасту. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Шея пропорциональна росту, щитовидная железа не визуализируется, перешеек и дольки щитовидной железы не пальпируются. Рост пациентки — 165 см; масса — 70 кг; индекс массы тела (ИМТ) — 25,7; масса тела избыточная. Телосложение правильное, конституция нормостеническая. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно, толщина кожной складки на уровне пупка 5 см. Отеков нет. Молочные железы мягкие, при пальпации безболезненные, без уплотнений. Лимфатические узлы не пальпируются. Мышцы развиты умеренно, мышечный тонус и сила симметричны, болезненности мышц при пальпации нет. Отмечается небольшое усиление грудного кифоза, уплощение поясничного лордоза, правое плечо и лопатка расположены ниже левых. Суставы визуально не изменены, температура над суставами не повышена, активные движения в полном объеме, безболезненные. Температура (*t*) — 36,4 °С; пульс (Ps) — 68 ударов в минуту; артериальное давление (АД) — 115/80 мм рт. ст.

Status specialis. Пациентка тревожна, акцентуирована на своей болезни. Кожный покров физиологической окраски, наблюдается диффузная умеренная сухость кожи. Кожный процесс локали-

зован на спине, преимущественно справа, представлен гиперпигментированными пятнами коричневого цвета, сливающимися между собой с формированием очагов сетчатой гиперпигментации с четкими границами (рис. 1).

При дерматоскопическом исследовании пораженных участков кожи определяются коричневые точки на светло-коричневом бесструктурном фоне, перифолликулярная гиперпигментация, равномерная сетчатая гиперпигментация (рис. 2).

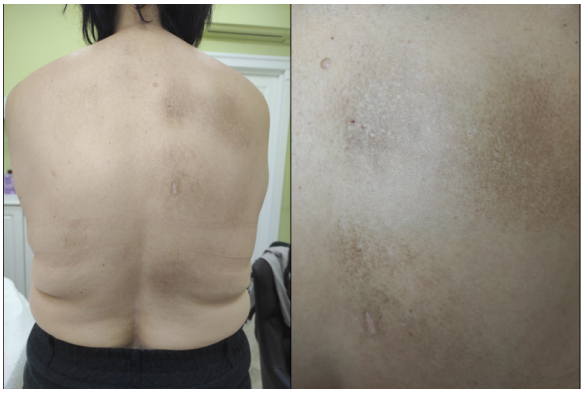


Рис. 1. Пациентка Р. (51 год). Очаги сетчатой гиперпигментации на коже спины

Рис. 2. Дерматоскопическая картина пораженного участка кожи:
коричневые точки на светло-коричневом бесструктурном фоне,
перифолликулярная гиперпигментация, равномерная сетчатая гиперпигментация

С учетом клинико-анамнестических данных дифференциальный ряд включал такие заболевания, как парестетическая ноталгия, пятнистый амилоидоз, ретикулярный папилломатоз Гужеро — Карто и фрикционный дермальный меланоз. В диагностических целях проведена инцизионная биопсия пораженной кожи спины, при гистологическом исследовании установлено: эпидермис и волокна дермы без изменений, в дерме обнаружены скудные очаговые периваскуляные лимфоцитарные инфильтраты.

С учетом возможной ассоциации ограниченных гипермеланозов с патологией эндокринной системы и вероятностью паранеопластического характера высыпаний диагностические мероприятия включали в себя клиническое и биохимическое исследование крови, определение уровня тиреотропного гормона, клиническое исследование мочи, серологическое исследование крови на антитела к бледной трепонеме. При оценке результатов клинического исследования крови выявлено незначительное повышение уровня эозинофилов до $0{,}4\times10^9$/л (8 %) при референсе $0{,}02–0{,}30\times10^9$/л (0–5 %), а также повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 22 мм/ч. Кроме того, выявлено снижение уровня сывороточного железа до 5 мкмоль/л (референсные значения 7,16–26,95 мкмоль/л). Остальные результаты биохимического исследования крови, результат клинического исследования мочи — в пределах референсных значений. Уровень тиреотропного гормона (2,9 мкМЕ/л)

также определен в пределах референсных значений (0,4–4,0 мкМЕ/л). Реакция микропреципитации была отрицательной; методом иммуноферментного анализа иммуноглобулины M и G (антитела классов IgM и IgG) к антигенам бледной трепонемы обнаружены не были.

С учетом частой связи парестетической ноталгии с патологией опорно-двигательного аппарата рекомендовано проведение МРТ позвоночника. При МРТ выявлена картина дегенеративно-дистрофических изменений грудного отдела позвоночника, протрузия диска между позвонками грудного отдела Th7–Th8, артроз реберно-позвонковых и межпозвонковых суставов.

На основании характерной клинической картины и данных дополнительных методов обследования (дерматоскопия, гистологическое исследование, МРТ позвоночника) пациентке установлен диагноз «парестетическая ноталгия». Для уточнения дальнейшей лечебно-диагностической тактики пациентке рекомендована консультация вертебролога. С учетом отклонений в результатах лабораторных исследований (эозинофилия, повышение СОЭ, снижение уровня сывороточного железа), не характерных для парестетической ноталгии, рекомендована консультация терапевта для уточнения их причин и дальнейшей коррекции. Дерматовенерологом даны рекомендации по уходу за кожей. С учетом акцентуации на кожном процессе рекомендована консультация психотерапевта в целях уточнения вопроса о необходимости назначении седативной терапии.

Обсуждение

Парестетическая ноталгия (ПН) — это сенсорная невропатия, характеризующаяся локализованным, как правило, унилатеральным зудом и очагами гиперпигментации кожи спины в зоне иннервации кожных ветвей грудных спинномозговых нервов [5]. ПН входит в обширную группу нейрокожных заболеваний, или кожных дизестезий [6]. Впервые ПН описана русским нейрохирургом, заведующим кафедрой нервных болезней Российской военно-медицинской академии, профессором М. И. Аствацатуровым в 1934 г. [7].

Точная распространенность ПН не ясна, хотя наш практический опыт и литературные данные показывают, что ПН не является редкой патологией, чаще поражая взрослых и пожилых женщин [5, 8–10]. Сложность статистического учета может быть связана как с гиподиагностикой, так и с тем, что ПН не является самостоятельной нозологической единицей. Состояние ПН на дерматологическом приеме может быть замаскировано диагнозами «ограниченный кожный меланоз», «гиперпигментация неуточненная» и т. д.

Этиология и патогенез ПН остаются недостаточно изученными. Ведущим механизмом развития ПН считается компрессия ветвей спинномозговых нервов, которая может быть связана с дегенеративно-дистрофическими или травматическими изменениями позвоночного столба. Считается, что преимущественное поражение грудного сегмента (Т2–Т6) связано с практически перпендикулярным расположением дорсальных ветвей спинномозговых нервов по отношению к поверхности кожи и повышением чувствительности нервных окончаний, ответственных за возникновение зуда. Помимо патологии опорно-двигательного аппарата в литературе упоминается возможная связь ПН с онкологическими процессами, в частности медуллярным раком щитовидной железы или множественной эндокринной неоплазией типа 2 А, и эндокринными заболеваниями [5, 11–13].

Клиническая картина ПН складывается из двух составляющих: кожного зуда и гиперпигментированных очагов. Как правило, пациент с ПН предъявляет жалобы на постоянный зуд различной интенсивности в зоне иннервации кожных ветвей грудных спинномозговых нервов, чаще унилатеральный, но в ряде случаев процесс может быть и двусторонним. Помимо зуда пациенты могут отмечать другие варианты дизестезий (чувство онемения, ползания мурашек, боли). При активном расспросе могут быть выявлены жалобы неврологического характера (боль в спине, онемение пальцев рук и др.). Из анамнестических данных стоит обращать внимание на предшествовавшие появлению зуда и сыпи травмы, операции, а также на возраст и род деятельности пациента и наличие у него дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. При объективном осмотре обнаруживаются очаги гиперпигментации, экскориации, со временем может воз-

никать лихенификация. Поражение кожи при ПН неспецифично, вторично по отношению к зуду и является следствием хронического механического воздействия (расчесов) [5, 13, 14].

Диагноз ПН устанавливается клинически, однако пациентам показано общеклиническое обследование и консультации смежных специалистов (невролог, вертебролог, эндокринолог, онколог) для уточнения характера поражения опорно-двигательного аппарата и исключения соматической, эндокринной и онкологической патологии [12].

На приеме дерматовенеролога проводится дифференциальная диагностика с фиксированной лекарственной эритемой, поствоспалительной гиперпигментацией, разноцветным лишаем, макулярным амилоидозом кожи, амилоидным лихеном, сливным ретикулярным папилломатозом Гужеро — Карто, фрикционным дермальным меланозом [15].

В качестве вспомогательной диагностической методики может применяться дерматоскопическое исследование, которое демонстрирует серые и коричневые точки на светло-коричневом бесструктурном фоне, перифолликулярную или равномерную сетчатую гиперпигментацию [16].

При гистологическом исследовании биоптата пораженной кожи в эпидермисе обнаруживается умеренный гиперкератоз, в дерме — скудные или средней плотности лимфоцитарные инфильтраты и меланофаги, могут встречаться отложения амилоида в сосочковой дерме. Такие изменения не являются специфическими и связаны с хроническим механическим раздражением кожи (расчесами при зуде), поэтому при очевидной клинической картине проведение гистологического исследования не целесообразно [9, 13, 15].

Терапия ПН направлена прежде всего на коррекцию патологии, ее вызвавшей. Важно отметить, что традиционная терапия, назначаемая дерматовенерологами при кожном зуде (топические глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты), малоэффективна и дает лишь временное уменьшение зуда. Согласно имеющимся литературным данным, для наружной терапии ПН могут назначаться препараты, содержащие местнораздражающие вещества (капсаицин), ингибиторы кальциневрина (такролимус) и местные анестетики (лидокаин). Описано внутриочаговое введение глюкокортикостероидов, инъекции ботулинического токсина типа А. Существуют данные о применении при ПН системных анксиолитиков и противосудорожных препаратов, обладающих обезболивающим действием (амитриптилин, габапентин, окскарбазепин), методов физиотерапии и мануальной терапии, акупунктуры, криолиполиза, местных блокад и хирургических вмешательств. Кроме того, упоминается роль физической активности при состояниях, вызывающих ПН (при отсутствии противопоказаний). С учетом хронического (часто многолетнего) персистирующего течения заболевания, неэффективностью назначаемой ранее терапии и акцентуацией на кожном процессе пациенты с ПН нередко нуждаются в консультации психотерапевта и назначении седативной терапии [9, 11, 12, 14, 15, 17–19].

Заключение

ПН является частой, но мало диагностируемой патологией. Кожный зуд, являющийся основным симптомом ПН, приводит к снижению качества жизни пациентов и акцентуации на своем заболевании и способствует развитию нарушений эмоциональной сферы. Повышение осведомленности медицинских работников об этом заболевании позволит избежать диагностических ошибок, назначения неадекватной и неэффективной терапии, а также будет способствовать своевременному, полному и адекватному обследованию пациентов и повышению качества оказания медицинской помощи.

Список источников | References

1. Fedotov VP. Skin pigmentation disorders (dyschromia). *Dermatovenerologija. Kosmetologija. Seksopatologija*. 2014;(1–4):114–130. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/zevqbr.
2. Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014;89 (1):11–25. DOI: https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142353.
3. Lipsker D, Lenormand C. Hyperpigmentations. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologiel*. 2019;146(10):666–682. (In French). DOI: https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.05.005.
4. Kiseleva TP, Chzhen TR, Torosyan MR. Bilateral adrenalectomy in the 21st century, its role in hypercorticolism? (Review of literature). *Ural Medical Journal*. 2018;(5):78–91. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/xshzqt.

5. Mülkoğlu C, Nacır B. Notalgia paresthetica: Clinical features, radiological evaluation, and a novel therapeutic option. *BMC Neurology*. 2020;20(1):191. DOI: https://doi.org/10.1186/s12883-020-01773-6.
6. Shumway NK, Cole E, Fernandez KH. Neurocutaneous disease: Neurocutaneous dysesthesias. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(2):215–229. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.04.059.
7. Astwazaturow M. Über parästhetische Neuralgien und eine besondere Form derselben-Notalgia paraesthetica. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1934;133(3–4):188–196. (In Germ.). DOI: https://doi.org/10.1007/BF01760237.
8. Low R, Swanson LA, Swanson DL. Notalgia paresthetica relieved by cervical traction. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2017;30(6):835–837. DOI: https://doi.org/10.3122/jabfm.2017.06.170156.
9. Ellis C. Notalgia paresthetica: The unreachable itch. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2013;3(1):3–6. DOI: https://doi.org/10.5826/dpc.0301a02.
10. Lipman ZM, Magnolo N, Golpanian RS, Storck M, Yosipovich G, Zeidler C. Comparison of itch characteristics and sleep in patients with brachioradial pruritus and notalgia paresthetica: A retrospective analysis from 2 itch centers. *JAAD International*. 2020;2:96–97. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.12.001.
11. Chtompel Y, Eghtesadi M, Vargas-Schaffer G. A case report of refractory notalgia paresthetica treated with lidocaine infusions. *American Journal of Case Reports*. 2017;18:1225–1228. DOI: https://doi.org/10.12659/ajcr.905676.
12. Šitum M, Kolić M, Franceschi N, Pećina M. Notalgia paresthetica. *Acta clinica Croatica*. 2018;57(4):721–725. DOI: https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.04.14.
13. Plieva LR, Katunina OR. Paresthetic notalgia in the practice of a dermatovenerologist. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021;20(4):92–99. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/klinderma20212004192.
14. Maciel AA, Cunha PR, Laraia IO, Trevisan F. Efficacy of gabapentin in the improvement of pruritus and quality of life of patients with notalgia paresthetica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014;89(4):570–575. DOI: https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142777.
15. Cohen PR. Notalgia paresthetica: A novel approach to treatment with cryolipolysis. *Cureus*. 2017;9(9): e1719. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.1719.
16. Elmas ÖF, Kilitci A. Dermoscopic diagnosis of notalgia paresthetica. *Agri*. 2021;33(1):50–51. DOI: https://doi.org/10.14744/agri.2020.80106.
17. Fleischer AB, Meade TJ, Fleischer AB. Notalgia paresthetica: Successful treatment with exercises. *Acta Dermato-Venereologica*. 2011;91(3):356–357. DOI: https://doi.org/10.2340/00015555-1039.
18. Martina E, Diotallevi F, Radi G, Campanati A, Offidani A. Therapeutic use of botulinum neurotoxins in dermatology: Systematic review. *Toxins*. 2021;13(2):120. DOI: https://doi.org/10.3390/toxins13020120.
19. Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Allegue F, Caeiro JL, Fabeiro JM, Zulaica A. Notalgia paresthetica: Treatment using intradermal botulinum toxin A. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(1):74–77. DOI: https://doi.org/10.1016/j.adengl.2013.09.003.

Информация об авторах

Марина Анатольевна Уфимцева — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; и. о. главного врача, Свердловский областной кожно-венерологический диспансер, Екатеринбург, Россия.
E-mail: mail-m@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4335-9334

Юрий Михайлович Бочкарев — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач-дерматовенеролог, Свердловский областной кожно-венерологический диспансер, Екатеринбург, Россия.
E-mail: bochkarev.ju.m@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6298-7216

Мария Сергеевна Ефимова✉ — ассистент кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: msergeevna24@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3295-6686

Кристина Игоревна Николаева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; заведующий консультативно-диагностическим отделением, врач-дерматовенеролог, Свердловский областной кожно-венерологический диспансер, Екатеринбург, Россия.
E-mail: kris-nikol@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5879-2018

Information about the authors

Marina A. Ufimtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Health and Safety, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Acting Chief Physician, Sverdlovsk Regional Dermatology and Venereology Dispensary, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: mail-m@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4335-9334

Yurij M. Bochkarev — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dermatology and Venereology, Health and Safety, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Dermatovenerologist, Sverdlovsk Regional Dermatology and Venereology Dispensary, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: bochkarev.ju.m@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6298-7216

Maria S. Efimova✉ — Assistant of the Department of Dermatology and Venereology, Health and Safety, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: msergeevna24@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3295-6686

Kristina I. Nikolaeva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of Department of Dermatology and Venereology, Health and Safety, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head of the Consulting and Diagnostic Department, Dermatovenerologist, Sverdlovsk Regional Dermatology and Venereology Dispensary, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kris-nikol@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5879-2018

Рукопись получена: 24.05.2023. Одобрена после рецензирования: 29.06.2023. Принята к публикации: 16.01.2024.

Received: 24.05.2023. Revised: 29.06.2023. Accepted: 16.01.2024.

УДК 616.72-089
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-112-120
https://elibrary.ru/QUVLSF

Гемиартопластика тазобедренного сустава биполярным эндопротезом при несостоятельном остеосинтезе шейки бедренной кости

Олег Николаевич Ямщиков [1,2], Сергей Александрович Емельянов [1,2] ✉, Роман Вячеславович Чумаков [1]

[1] Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина, Тамбов, Россия

[2] Городская клиническая больница, Котовск, Россия

✉ cep_a@mail.ru

Аннотация

Введение. Эндопротезирование показано как при заболеваниях тазобедренного сустава, которым, согласно данным литературы, подвержено около 35 % взрослого населения, так и при переломах шейки бедренной кости. Как правило, возраст больных, которым проводят эндопротезирование, старше 60 лет. Однако нет универсальных типов эндопротезов и методик операции, подходящих для любого пациента, в связи с чем подход к выбору метода протезирования и типа эндопротеза должен быть индивидуален. Нередко возникают затруднения с планированием артропластики при наличии посттравматических деформаций, дефектов и контрактур.

Цель работы — демонстрация успешного опыта проведения гемиартропластики тазобедренного сустава биполярным эндопротезом у пациентки с несросшимся переломом шейки левого бедра после металлоостеосинтеза винтами с миграцией металлоконструкции и нарушением консолидации перелома.

Материалы и методы. Описание клинического случая лечения пациентки 77 лет с переломом шейки бедренной кости. Представлен опыт биполярного эндопротезирования левого тазобедренного сустава после несостоятельного остеосинтеза винтами. Эффективность лечения оценивалась на основании данных контрольной рентгенографии, а также при оценке функции конечности и амплитуды движения в тазобедренном суставе.

Результаты. В результате проведения эндопротезирования тазобедренного сустава биполярным эндопротезом достигнуто полное восстановление функции конечности и активность пациентки.

Обсуждение. Выбор биполярного эндопротеза с пластикой крыши вертлужной впадины был обусловлен необходимостью восстановления функции сустава и желанием сохранить больший потенциал для ревизионного эндопротезирования пациентки, которое весьма вероятно с учетом возраста. Наряду с применением аугментов и индивидуальных имплантатов метод показал хороший результат лечения при меньшей травматичности.

Заключение. На основании клинического примера можно сделать вывод как о важности предоперационного планирования при переломах шейки бедренной кости с оценкой рисков и расширением спектра металлоконструкций, в т. ч. наименее травматичных для костной ткани, так и о необходимости улучшения преемственности в лечении пациентов и индивидуализации плана послеоперационного ведения, социализации и активизации пациента.

Ключевые слова: шейка бедра, тазобедренный сустав, эндопротезирование, биполярный эндопротез

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской клинической больницы (протокол № 2 от 22 апреля 2023 г.).

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное добровольное согласие как на проведение лечения и хирургической операции, так и на использование данных в научных и образовательных целях.

Для цитирования: Ямщиков О. Н., Емельянов С. А., Чумаков Р. В. Гемиартопластика тазобедренного сустава биполярным эндопротезом при несостоятельном остеосинтезе шейки бедренной кости // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 112–120. DOI: https://doi.org/10.52420/2071–5943-2024-23-1-112-120. EDN: https://elibrary.ru/QUVLSF.

Hemiartoplasty of the Hip Joint with a Bipolar Endoprosthesis for Fail Osteosynthesis of the Femoral Neck

Oleg N. Yamshikov[1,2], Sergey A. Emelyanov[1,2] ✉, Roman V. Chumakov[1]

[1] Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

[2] Kotovsk City Clinical Hospital, Kotovsk, Russia

✉ cep_a@mail.ru

Abstract

Introduction. Hip replacement in the last century was called the most successful operation in orthopedics. Replacement of the destroyed joint tissues with an implant allows to relieve a person from pain, restore motor activity and ensure a long-term improvement in the quality of life without disability. Endoprosthetics is indicated both for diseases of the hip joint, which according to the literature are affected by about 35 % of the adult population, and for fractures of the femoral neck. As a rule, the age of patients undergoing endoprosthetics is older than 60 years.

The purpose of this publication is to demonstrate the successful experience of subtotal hip replacement with bipolar endoprosthesis in a patient with an ungrown fracture of the neck of the left hip in conditions of metalosteosynthesis with screws with migration of metal structures and violation of fracture consolidation.

Materials and methods. Description of a clinical case and a brief analysis of the literature on this topic. The experience of subtotal endoprosthetics of the left hip joint with a bipolar endoprosthesis is presented. The effectiveness of treatment was evaluated based on the data of X-ray examination methods, as well as when assessing the function of the limb and the amplitude of movement in the hip joint.

Results. As a result of hip replacement with a bipolar endoprosthesis, complete restoration of limb function and activity of the patient was achieved.

Discussion. The choice of a bipolar endoprosthesis with acetabular roof plasty was due to the need to restore joint function and the desire to maintain a greater potential for revision arthroplasty of the patient, which is very likely given the age. Along with the use of augments and individual implants, the method showed a good result of treatment with less trauma.

Conclusion. Based on the given clinical example, it can be concluded that both preoperative planning for femoral neck fractures with risk assessment and expanding the range of metal structures, including the least traumatic for bone tissue, is important, as well as the need to improve continuity in the treatment of patients and individualize the postoperative plan. management, socialization and activation of the patient.

Keywords: hip neck, hip joint, endoprosthesis, bipolar endoprosthesis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Kotovsk City Clinical Hospital (protocol No. 2, April 22, 2023).

Informed consent. The patient signed informed voluntary consent both for treatment and surgery, and for the use of data for scientific and educational purposes.

For citation: Yamshikov ON, Emelyanov SA, Chumakov RV. Hemiartoplasty of the hip joint with a bipolar endoprosthesis for fail osteosynthesis of the femoral neck. *Ural Medical Journal.* 2024;23(1):112–120. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-112-120. EDN: https://elibrary.ru/QUVLSF.

© Ямщиков О. Н., Емельянов С. А., Чумаков Р. В., 2024
© Yamshikov O. N., Emelyanov S. A., Chumakov R. V., 2024

Введение

Еще несколько десятков лет назад диагноз «перелом шейки бедра» у пожилого человека предполагал максимальный риск летального исхода, связанный с угасанием организма из-за отсутствия подвижности и пролежней. В связи с тем, что пациенты преклонного возраста тяжело переносили анестезию, проходили длительный период восстановления, хирургическое лечение проводили редко. Переломы шейки бедренной кости требуют оперативного лечения с применением остеосинтеза или эндопротезирования. При ранних сроках оперативного лечения и хороших предпосылках для консо-

лидации возможно проведение остеосинтеза. Предоперационное планирование позволяет выбирать наиболее рациональную конструкцию для остеосинтеза в зависимости от клинической ситуации, но наиболее распространенной конструкцией в настоящее время являются канюлированные винты. Однако при переломах шейки бедренной кости до 30 % проведенных хирургических репозиций методом остеосинтеза заканчиваются неудовлетворительным исходом в виде отсутствия консолидации, укорочения конечности, формирования контрактур и анкилозов, требующих повторной операции [1–3]. При низкой вероятности сращения перелома или отсутствия консолидации в условиях остеосинтеза рационально проводить артропластику. В мировой клинической практике операции эндопротезирования используются при лечении практически всех сочленений костей, однако наиболее распространенными среди них являются вмешательства на тазобедренном суставе [4]. В настоящее время, в связи с постоянным усовершенствованием материалов, из которых изготавливают современные эндопротезы суставов, учетом возможных осложнений, повышением знаний и умений травматологов, замена сустава возвращает пациенту способность вести активную жизнь без физического дискомфорта [5]. Согласно данным литературы, около 35 % взрослого населения страдает от заболеваний тазобедренного сустава. В хирургическом лечении нуждаются от 10 % до 20 % пациентов [6]. Замена тазобедренного сустава проводится больным пожилого и старческого возраста и при переломах шейки бедра. Две трети всех прооперированных пациентов старше 60 лет [7–9]. Эндопротезирование позволяет в короткие сроки достигнуть высокого реабилитационного эффекта и существенно повысить качество жизни больных [10]. Замена тазобедренного сустава относится к сложным ортопедическим оперативным вмешательствам [11]. Согласно клиническим рекомендациям, остеосинтез или эндопротезирование переломов шейки бедренной кости у пациентов старше 60 лет следует проводить не позднее 48 ч. после поступления в стационар, если отсутствуют медицинские противопоказания, что позволяет минимизировать частоту тромбоэмболических, гипостатических, дыхательных и кардиальных осложнений [12]. Биполярные протезы тазобедренного сустава в основном предназначены для ослабленных и пожилых пациентов, тотальные — для более молодых. Однако на фоне широкого ассортимента имплантатов и методик хирургических операций вопрос выбора оптимального метода операции остается открытым. Дискуссионен и вопрос замещения посттравматических дефектов при эндопротезировании. В связи с этим нередко возникают затруднения с индивидуальным планированием артропластики при наличии посттравматических деформаций, дефектов и контрактур.

Цель работы — демонстрация успешного опыта проведения гемиартропластики тазобедренного сустава биполярным эндопротезом у пациентки с несросшимся переломом шейки левого бедра после металлоостеосинтеза винтами с миграцией металлоконструкции и нарушением консолидации перелома.

Материалы и методы

В процессе написания статьи использованы данные медицинской документации травматологического стационара, данные инструментального исследования и результаты динамического наблюдения пациентки с несросшимся переломом шейки левого бедра в условиях металлоостеосинтеза с миграцией металлоконструкции с последующим эндопротезированием биполярным эндопротезом.

Пациентка П. (77 лет) поступила из районной больницы в травматологическое отделение с жалобами на боль в левом бедре, нарушение функции опоры. Из анамнеза травма произошла в результате падения в быту на левое бедро в день поступления (до 3 ч. с момента травмы).

При осмотре:

- умеренная болезненность при пальпации верхней трети левого бедра;
- наружная ротация конечности;
- осевая нагрузка болезненна;
- пассивные и активные движения резко болезненны;
- пульс на сосудах нижней конечности не ослаблен, чувствительность сохранена.

Проведено лабораторное обследование и предоперационная подготовка.

Из сопутствующих заболеваний выявлены:
- гипертоническая болезнь 3 степени;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ);
- целевой уровень артериального давления (АД) — <130/70 мм рт. ст.;
- риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — 3 (высокий);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 А степени (функциональный класс (ФК) — II);
- сахарный диабет 2 типа;
- целевой уровень гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) — <7,5 %;
- ожирение 1 степени (индекс массы тела (ИМТ) — 32,05 кг/м^2).

Результаты

После обследования и установления диагноза был собран консилиум, на основании которого, учитывая тяжесть сопутствующей патологии, локализацию перелома, давность травмы и хорошие предпосылки к консолидации, принято решение о выполнении остеосинтеза тремя винтами.

Под спинальной анестезией проведена операция — репозиция перелома шейки левого бедра, остеосинтез тремя винтами (рис. 1).

В раннем послеоперационном периоде больная переведена в палату. На следующий день после операции пациентка занималась лечебной физической культурой (ЛФК) с разработкой движений в смежных суставах конечности. При осмотре: рана и швы без признаков воспаления, чувствительность и кровоснабжение в конечности не нарушено. На 2 сутки пациентка присаживалась в постели, опускала ноги, ходила на ходунках без опоры на больную конечность.

На 13 сутки после госпитализации пациентка выписана на амбулаторное лечение у травматолога по месту жительства в удовлетворительном состоянии, швы сняты полностью, рана зажила первичным натяжением. Даны рекомендации о дозировании и ограничениях в нагрузке на больную конечность, сроках выполнения контрольных рентгенограмм.

Через 2,5 месяца пациентка П. обратилась в травматологическое отделение с жалобами на боль в левом бедре. Из анамнеза: пациентка не соблюдала рекомендации по нагрузке, через 2 недели после проведения операции стала полностью наступать на оперированную конечность и ходить с полной нагрузкой, несмотря на болезненные ощущения. В последнюю неделю боль усилилась. Выполнена рентгенография, на основании которой выявлено отсутствие консолидации перелома с лизисом шейки бедренной кости, смещение винтов с прорезыванием головки бедренной кости с формированием дефекта крыши вертлужной впадины (рис. 2). Пациентка госпитализирована в травматологическое отделение.

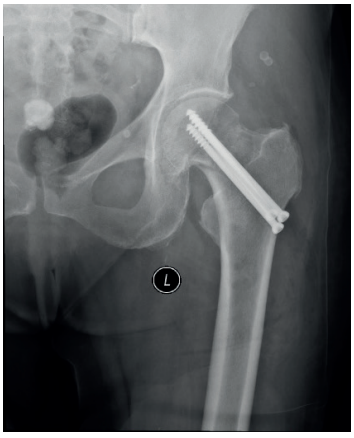


Рис. 1. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки П. после операции (прямая проекция)

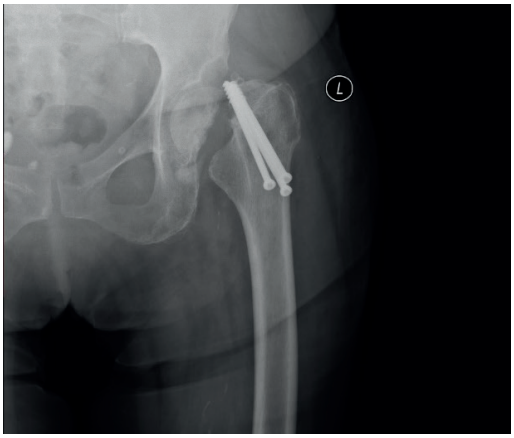


Рис. 2. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки П. после смещения металлоконструкции (прямая проекция)

С учетом степени повреждения головки бедренной кости и возраста пациентки принято решение провести субтотальное биполярное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

На следующий день после госпитализации после предоперационной подготовки пациентке проведена операция — удаление металлоконструкции из шейки левого бедра (3 винта). Осуществлено субтотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава биполярным эндопротезом «ТитанМед». На основании наличия множества сопутствующих заболеваний и предполагаемой длительности и травматичности операции обезболивание проводилось способом комбинированной двухуровневой спинально-эпидуральной анестезии с туннелированием эпидурального катетера.

Операция проводилась следующим образом. Положение пациентки на правом боку. Кожа операционного поля трехкратно обработана раствором маркирующего антисептика. По наружной поверхности левого бедра по старому послеоперационному рубцу над областью большого вертела продольно дугообразным разрезом 12 см (по Хардингу) рассечены кожа, подкожная клетчатка, фасция, гемостаз. Тупо и остро выполнен доступ к металлоконструкции, удалены винты. Поднадкостнично выделена и отсечена передняя часть средней ягодичной мышцы. Т-образно вскрыта капсула сустава. При этом выявлено, что целостность шейки бедренной кости нарушена. Линия перелома проходит через середину шейки, края ее покрыты формирующимся рубцом. Рубцы иссечены на всем протяжении до задних отделов капсулы. Головка бедренной кости свободно вращается в вертлужной впадине. Головка извлечена, размер ее составляет 49 мм в диаметре. Крыша вертлужной впадины имеет посттравматический дефект 1,5×2,5 см. Структура кости головки рыхлая, порозная. Кусачками удалены края шейки бедренной кости. Окончатым долотом сформировано начальное ложе на проксимальном конце бедренной кости и разверткой определено направление в костномозговой канал. Рашпилями сформировано окончательное ложе под ножку эндопротеза под размер 2. В костномозговой канал установлена пробка из аутокости из головки бедра на 3 см глубже длины рашпиля. Тщательная обработка ложа. На костный цемент установлена ножка № 2. Установлены тестовые головки на шейку ножки и произведено предварительное вправление. Определены размеры головок. Проведена ревизия зоны дефекта вертлужной впадины, иссечены рубцы. Под размер и форму дефекта смоделирован аутотрансплантат из удаленной головки бедренной кости. Аутотрансплантат погружен в ложе крыши вертлужной впадины, фиксирован 2 спонгиозными винтами под рентген-контролем электронно-оптического преобразователя. Вскрыты и имплантированы: большая головка 47, малая головка 28/1,5. Произведено вправление бедренного компонента (рис 3). Тенденции к вывиху нет. Объем движений полный. Завершающий гемостаз. Послойное ушивание раны. Объем кровопотери составил 250 мл.

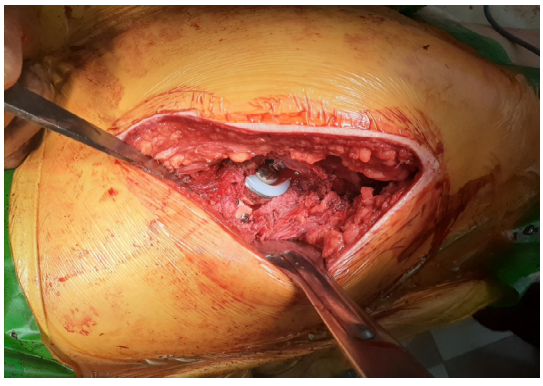


Рис. 3. Интраоперационная картина после фиксации аутотрансплантата крыши вертлужной впадины и установки эндопротеза

По данным компьютерной томографии, положение компонентов эндопротеза удовлетворительное (рис. 4).

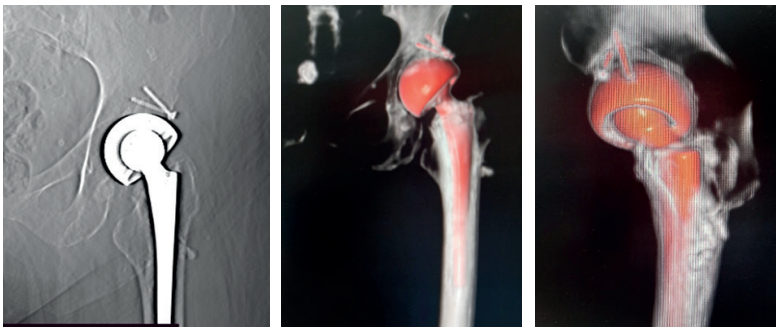


Рис. 4. Компьютерная томография левого тазобедренного сустава пациентки П. после операции (прямая проекция и 3D-реконструкция)

С учетом тяжести операции и наличия сопутствующей соматической патологии в послеоперационном периоде пациентка переведена в реанимационное отделение. В раннем послеоперационном периоде в отделении анестезии и реанимации проводились антибактериальная терапия в целях профилактики инфекционных осложнений, перевязки, купирование болевого синдрома и стабилизация гемодинамики. На следующий день после операции пациентка выполняла упражнения ЛФК в неповрежденных суставах конечности, пассивные движения в левом тазобедренном суставе. При осмотрах нарушения чувствительности в левой нижней конечности не отмечено. Пассивные движения в полном объеме, упражнения ЛФК в смежных суставах в удовлетворительном объеме. Через два дня после операции пациентка переведена в отделение травматологии. Активно выполняла назначения врача и пассивную гимнастику в левом тазобедренном суставе, вставала с ходунками без опоры на больную конечность (рис. 5).

Рис. 5. Активизация пациентки П. на 2 сутки после операции

На 12 день после операции пациентка выписана на амбулаторное лечение у травматолога по месту жительства в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации, разрешена ходьба с помощью ходунков.

Через один месяц после операции на контрольных рентгенограммах положение эндопротеза удовлетворительное (рис. 6).

Спустя 3 месяца после операции пациентка передвигалась с опорой на трость. Удалось достичь восстановления объема движений в суставе и физической активности пациентки, соответствующей периоду до получения травмы.

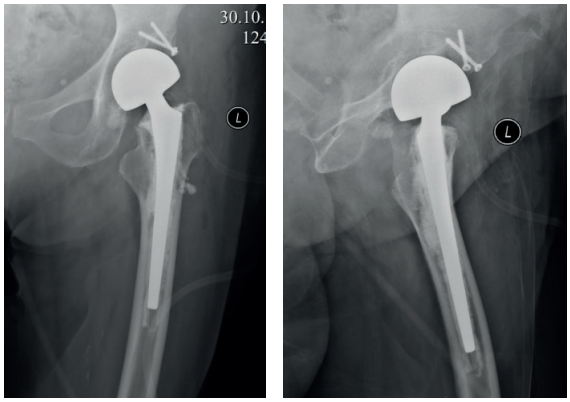


Рис. 6. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава спустя 1 месяц после операции (прямая и боковая проекция)

Обсуждение

При медиальных переломах шейки бедра II типа (классификация Гардена; *англ.* Garden Classification) рекомендуется применение активной хирургической тактики с остеосинтезом костных фрагментов, что и было выполнено в приведенном клиническом случае [12]. Однако первичное эндопротезирование тазобедренного сустава также может применяться как эффективный метод лечения как при свежих переломах шейки бедренной кости, так и при неудовлетворительных результатах остеосинтеза, но при этом далеко не во всех случаях эндопротез служит до конца жизни [13]. Есть мнения, что для пациентов пожилого и старческого возраста предпочтительнее проводить тотальное эндопротезирование, несмотря на положительные стороны гемиартропластики. Во многом это определяется возникновением протрузий и дефектов вертлужной впадины [14].

Существует также система выбора имплантатов североамериканской клиники Lachey (Берлингтон, США), в которой учитываются рост и вес тела пациента, его активность и состояние здоровья, а также качество костной ткани [15, 16]. Однако следует учитывать, что у пациентов с переломами шейки бедренной кости старше 70 лет гемиэндопротезирование характеризуется меньшей длительностью операции, более низкой интраоперационной кровопотерей и меньшим риском вывиха эндопротеза по сравнению с тотальным [18, 19]. При наступлении нестабильности зачастую проводится ревизионное эндопротезирование, которое гораздо травматичнее первичного и также не является окончательным методом лечения ввиду ограниченности срока выживаемости эндопротеза любого типа. Вариабельность точек зрения на проблему выбора хирургической тактики и вида эндопротезирования при переломах шейки бедра, по нашему мнению, может быть обусловлена односторонним подходом, заключающимся в оценке либо физического статуса пациента, либо морфологических особенностей и типа перелома, что диктует необходимость индивидуализации подходов. Исходя из этих положений, а также желания оставить как можно больший потенциал для дальнейших операций, описываемой пациентке проведена гемиартропластика биполярным эндопротезом. При этом, по данным метаанализов применения монополярного и биполярного гемиэндопотезирования, существенных различий между ними не выявлено [20–23]. По этой причине выбор биполярного эндопротеза в описываемом случае обусловлен в основном длительностью периода ожидаемой продолжительности жизни пациентки. Как видно из приведенного примера, наличие свежего перелома и достаточной активности пациентки до травмы не привело к положительному результату остеосинтеза и консолидации перелома, а нагрузка в раннем послеоперационном периоде способствовала лизису шейки бедра, миграции и травмированию винтами крыши вертлужной впадины. Таким образом, выбор биполярного эндопротеза с пластикой крыши вертлужной впадины в приведенном клиническом примере был обусловлен необходимостью восстановления функции сустава и желанием сохранить больший потенциал для ревизионного эндопротезирования пациентки, которое весьма вероятно с учетом возраста. Проведение тотального эндопротезирования, в т. ч. с установкой ауг-

мента, характеризуется большей травматичностью, более высоким риском вывиха и других послеоперационных осложнений, что обусловливает и более тяжелое ревизионное эндопротезирование.

Заключение

Описанный клинический случай отражает возможность успешного проведения гемиартропластики тазобедренного сустава биполярным эндопротезом у пациентов с несросшимся переломом шейки левого бедра и посттравматическим дефектом вертлужной впадины. Успех оперативного лечения переломов шейки бедренной кости зависит как от рациональности выбора метода лечения, так и от тщательного выполнения пациентом всех рекомендаций в раннем и позднем реабилитационном периоде. На основании приведенного клинического примера можно сделать вывод о важности предоперационного планирования при переломах шейки бедренной кости с оценкой рисков и расширением спектра металлоконструкций и методик хирургических операций, в т. ч. наименее травматичных для костной ткани, а также необходимости улучшения преемственности в лечении пациентов и индивидуализации плана послеоперационного ведения, социализации и активизации пациента.

Список источников | References

1. Yamshchikov ON. Experience in surgical treatment of an open multi-fragmented intraarticular transcondylar fracture of the shoulder with displacement of fragments (Clinical case). *Tambov Medical Journal*. 2023;5(1):5–12. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.20310/2782-5019-2023-5-1-5-12.
2. Yamschikov ON, Norkin IA, Markov DA, Emelyanov SA. The use of automated selection of hardware for osteosynthesis of fractures of the proximal femur based on computer simulation. *Postgraduate Doctor*. 2014;65(4):26–30. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/szeptd.
3. Letov AS, Barabash YuA, Markov DA, Nenashev AA, Yamshchikov ON, Emkuzhev OL. Biomechanical and neurophysiological evaluation of the effectiveness of the total hip replacement technique. *Bulletin of the Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences*. 2012;17(5):1433–1440. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/pjipvl.
4. Oleinik AE. Milestones in the evolution of total hip arthroplasty. *Medical Perspectives*. 2015;20(2):137–144. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/rwjlrj.
5. Prokhorenko VM, Slobodskoy AB, Mammadov AA, Dunaev AG, Voronin IV, Badak IS, et al. Comparative analysis of short and mid-term results of primary total hip replacement by serial cemented and uncemented fixation implants. *N. N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2014;21(3):21–26. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17816/vto20140321-26.
6. Nikolenko VK, Buryachenko BP, Davydov DV, Nikolenko MV. Endoprosthetics for wounds, injuries and diseases of the hip joint. Moscow; Medicine: 2009. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/qltznf.
7. Zharovskikh OS. Forecast and prevention of purulent complications in hip arthroplasty in elderly and senile patients [abstract of the Cand. Sci. (Med.) dissertation]. Saint Petersburg; 2013. 25 p. (In Russ.). Available from: https://clck.ru/37zd5f [Accessed 17 February 2023].
8. Weiser MC, Moucha CS. The current state of screening and decolonization for the prevention of staphylococcus aureus surgical site infection after total hip and knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2015;97(17):1449–1458. DOI: https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01114.
9. Abolghasemian M, Sternheim A, Shakib A, Safir OA, Backstein D. Is arthroplasty immediately after an infected case a risk factor for infection? *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2013;471(7):2253–2258. DOI: https://doi.org/10.1007/s11999-013-2827-8.
10. Shesternya NA, lazarev AF, Ivannikov SV, Zharova TA, Solod EI, Abdul A. Hip arthroplasty: The instability of the acetabular component. *The Department of Traumatology and Orthopedics*. 2016;(3):39–44. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/xvaviv.
11. Zagorodny NV, Eremushkin MA. *Methodical manual on hip replacement with rehabilitation*. Moscow; 2019. 40 p. (In Russ.). Available from: https://clck.ru/37zdpT [Accessed 21 March 2023].
12. Xu DF, Bi FG, Ma CY, Wen ZF, Cai XZ. A systematic review of undisplaced femoral neck fracture treatments for patients over 65 years of age, with a focus on union rates and avascular necrosis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2017;12:28. DOI: https://doi.org/10.1186/s13018-017-0528–9.
13. Dubrov VE, Shelupaev AA, Arutyunov GP, Belov MV, Bogopolskaya AS, Bozhkova SA, et al. Fractures of the proximal femur. Clinic, diagnosis and treatment (Clinical recommendations, abbreviated). *N. N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2021;28(4):49–89. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17816/vto100763.
14. Midaev ZD, Menkin AA, Dzhavadov, Ambrosenkov AV, Bliznyukov VV, Boyarov AA, et al. Revision arthroplasty for acetabular floor defects against the background of unipolar arthroplasty in senile patients. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(5):153. DOI: https://doi.org/10.17513/spno.30159.

15. Khudaibergenov M. Arthroplasty of the hip joint with a fracture of the femoral neck. *Vrach*. 2018;29(8):81–84. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-21.
16. Klyuchevsky VV. *Surgery of injuries.* Yaroslavl, Rybinsk; 2004. 302 p. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/qlgrfj.
17. He JH, Zhou CP, Zhou ZK, Shen B, Yang J, Kang PD, et al. Meta-analysis comparing total hip arthroplasty with hemiarthroplasty in the treatment of displaced femoral neck fractures in patients over 70 years old. *Chinese Journal of Traumatology*. 2012;15(4):195–200. DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2012.04.001.
18. Valentin N, Lomholt B, Jensen JS, Hejgaard N, Kreiner S. Spinal or general anaesthesia for surgery of the fractured hip? A prospective study of mortality in 578 patients. *British Journal of Anaesthesia*. 1986;58(3):284–291. DOI: https://doi.org/10.1093/bja/58.3.284.
19. Calder SJ, Anderson GH, Jagger C, Harper WM, Gregg PJ. Unipolar or bipolar prosthesis for displaced intracapsular hip fracture in octogenarians: A randomised prospective study. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. 1996;78-B(3):391–394. DOI: https://doi.org/10.1302/0301–620X.78B3.0780391.
20. Cornell CN, Levine D, O'Doherty J, Lyden J. Unipolar versus bipolar hemiarthroplasty for the treatment of femoral neck fractures in the elderly. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1998;(348):67–71. PMID: 9553535.
21. Davison JNS, Calder SJ, Anderson GH, Ward G, Jagger C, Harper WM, et al. Treatment for displaced intracapsular fracture of the proximal femur. A prospective, randomised trial in patients aged 65 to 79 years. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. 2001;83-B(2):206–212. DOI: https://doi.org/10.1302/0301-620X.83B2.0830206.
22. Jeffcote B, Li MG, Barnet-Moorcroft A, Wood D, Nivbrant B. Roentgen stereophotogrammetric analysis and clinical assessment of unipolar versus bipolar hemiarthroplasty for subcapital femur fracture: A randomized prospective study. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2010;80(4):242–246. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2009.05040.x.
23. Raia FJ, Chapman CB, Herrera MF, Schweppe MW, Michelsen CB, Rosenwasser MP. Unipolar or bipolar hemiarthroplasty for femoral neck fractures in the elderly? *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2003;(414):259–265. DOI: https://doi.org/10.1097/01.blo.0000081938.75404.09.

Информация об авторах

Олег Николаевич Ямщиков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Тамбов, Россия; главный врач, Городская клиническая больница, Котовск, Россия.
E-mail: travma68@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6825-7599

Сергей Александрович Емельянов ✉ — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Тамбов, Россия; заместитель главного врача, Городская клиническая больница, Котовск, Россия.
E-mail: cep_a@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5550-4199

Роман Вячеславович Чумаков — ординатор кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии Медицинского института, Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина, Тамбов, Россия.
E-mail: roman68881@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4501-4022

Information about the authors

Oleg N. Yamshikov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with a Traumatology Course of the Medical Institute, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia; Chief Physician, Kotovsk City Clinical Hospital, Kotovsk, Russia.
E-mail: travma68@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6825-7599

Sergey A. Emelyanov ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a Traumatology Course of the Medical Institute, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia; Deputy Chief Physician, Kotovsk City Clinical Hospital, Kotovsk, Russia.
E-mail: cep_a@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5550-4199

Roman V. Chumakov — Resident of the Department of Hospital Surgery with a Traumatology Course of the Medical Institute, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia.
E-mail: roman68881@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4501-4022

Рукопись получена: 20.06.2023. Одобрена после рецензирования: 14.09.2023. Принята к публикации: 16.01.2024.
Received: 20.06.2023. Revised: 14.09.2023. Accepted: 16.01.2024.

УДК 616.5-006
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-121-128
https://elibrary.ru/TBJVWI

Раннее начало грибовидного микоза

Игорь Александрович Куклин[1], Муза Михайловна Кохан[1], Анастасия Николаевна Шакирова[1]✉, Яна Викторовна Кащеева[1], Ольга Генриховна Римар[1], Мария Константиновна Куклина[2], Валерий Адигамович Игликов[3], Игорь Дмитриевич Кузнецов[4]

[1] Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия

[2] Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

[3] Областной кожно-венерологический диспансер № 3, Челябинск, Россия

[4] Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

✉ shakirova.a96@yandex.ru

Аннотация

Введение. Грибовидный микоз (ГМ) является первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомой, характеризующейся клональной пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с церебриформными ядрами. На долю ГМ приходится более 50 % всех кожных лимфом.

Цель исследования — описание редкого клинического наблюдения дебюта развития ГМ у пациента в подростковом возрасте для привлечения внимания дерматовенерологов и педиатров к проблеме ранней диагностики онкологических заболеваний кожи у подростков.

Материалы и методы. Материалом для анализа клинического случая явилась история болезни пациента. Методы: анализ анамнеза, патоморфологические и иммуногистохимические исследования биоптата кожи из наиболее инфильтрированного опухолевидного образования.

Результаты. Пациент С. (44 года) поступил в клинику Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ) с жалобами на высыпания на коже туловища, сопровождающиеся зудом и болезненностью. Считает себя больным с 16 лет, когда впервые отметил появление красных пятен на коже груди без субъективных ощущений. За предыдущий год отметил значительное ухудшение течения заболевания: увеличение количества пятен, усиление интенсивности зуда, появление опухолевидных элементов на коже ягодиц. В декабре 2022 г. обратился к дерматовенерологу по месту жительства — для уточнения диагноза направлен в УрНИИДВиИ. С помощью патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптата кожи, а также на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания больному установлен диагноз — первичная лимфома кожи, грибовидный микоз с крупноклеточной трансформацией, стадия IIB.

Обсуждение. Клинический случай демонстрирует возможность дебюта ГМ в подростковом возрасте. Этиопатогенез заболевания и анализ литературных источников подтверждают сложность диагностики заболевания у пациентов на ранних этапах развития ГМ.

Заключение. Клинический случай демонстрирует дебют ГМ в подростковом возрасте, подчеркивает необходимость клинической онконастороженности у дерматовенерологов.

Ключевые слова: грибовидный микоз, раннее начало, клинический случай, патоморфология, иммуногистохимическое исследование

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Рукопись прошла экспертизу этического комитета Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии.

Информированное согласие. Пациентом подписано информированное согласие на проведение инцизионного исследования кожи и публикацию клинического наблюдения.

Для цитирования: Раннее начало грибовидного микоза / И. А. Куклин, М. М. Кохан, А. Н. Шакирова [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 121–128. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-121-128. EDN: https://elibrary.ru/TBJVWI.

Early Onset of Mycosis Fungoides

Igor A. Kuklin[1], Muza M. Kokhan[1], Anastasia N. Shakirova[1]✉, Yana V. Kashcheeva[1], Olga G. Rimar[1], Maria K. Kuklina[2], Valery A. Iglikov[3], Igor D. Kuznetsov[4]

[1] Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia

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

[3] Regional Center of Skin and Sexually-Transmitted Diseases No. 3, Chelyabinsk, Russia

[4] Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

✉ shakirova.a96@yandex.ru

Abstract

Introduction. Mycosis Fungoides (MF) is a primary epidermotropic T-cell lymphoma characterized by clonal proliferation of small and medium-sized T-lymphocytes with cerebriform nuclei. MF accounts for ≥ 50 % of all cutaneous lymphomas.

The purpose of the study — description of a rare clinical observation of the debut of the development of Mycosis Fungoides in a patient in adolescence.

Materials and methods. To verify the diagnosis, pathomorphological and immunohistochemical examination of a skin biopsy from the most infiltrated tumor-like lesion was used. The patient, born in 1978, turned to the clinic of Ural Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology with complaints of rashes on the skin of the trunk, accompanied by itching and soreness. Patient had been ill since the age of 16, when he first noticed the appearance of red spots on the skin of the chest without subjective sensations. In the last year he noted a significant deterioration of the disease: an increase in the number of spots, an increase in the intensity of itching, the appearance of tumor-like elements on the skin of the buttocks. In December 2022, he visited a dermatovenerologist and, in order to clarify the diagnosis, was sent to the Ural Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology.

Discussion. The etiopathogenesis of the disease and the analysis of the few literature sources on the topic allows us to see the difficulty in early diagnosis and diagnosis in patients with early clinical manifestations of GM.

Results. This clinical case demonstrates the possibility of the debut of GM in adolescence, the complexity of diagnosis in the early stages of development.

Conclusion. The clinical case demonstrates the debut of GM in adolescence, emphasizes the need for clinical oncological alertness among dermatovenerologists.

Keywords: Mycosis Fungoides, early start, clinical case, pathomorphology, immunohistochemical study

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The manuscript has been reviewed by the Ethics Committee of the Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology.

Informed consent. Patient signed informed consent for incisional skin examination and publication of clinical observation.

For citation: Kuklin IA, Kokhan MM, Shakirova AN, Kashcheeva YV, Rimar OG, Kuklina MK, et al. Early onset of mycosis fungoides. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):121–128. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-121-128. EDN: https://elibrary.ru/TBJVWI.

© Куклин И. А., Кохан М. М., Шакирова А. Н., Кащеева Я. В., Римар О. Г., Куклина М. К., Игликов В. А., Кузнецов И. Д., 2024
© Kuklin I. A., Kokhan M. M., Shakirova A. N., Kashcheeva Y. V., Rimar O. G., Kuklina M. K., Iglikov V. A., Kuznetsov I. D., 2024

Введение

Грибовидный микоз (ГМ) является первичной эпидермотропной Т-клеточной лимфомой, характеризующейся клональной пролиферацией малых и средних Т-лимфоцитов с цереброформными ядрами. Заболевание дебютирует преимущественно у лиц старше 50 лет, при этом соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1 [1–6].

В иностранной специализированной литературе имеются лишь единичные публикации о случаях заболевания у лиц молодого возраста [7–9], в отечественных публикациях Н. В. Мякова и др. приводят случай диагностики ГМ у мальчика 14 лет, Д. В. Заславский — клинический случай ГМ у пациентки 16 лет [10, 11].

Для классического течения ГМ характерно медленное развитие на протяжении многих лет, а ранние клинические проявления заболевания носят неспецифический характер и могут характеризоваться феноменом спонтанного регрессирования морфологических элементов. На ранних стадиях заболевания больные, как правило, наблюдаются у дерматовенерологов с различными хроническими дерматозами (хронической экземой, атопическим или аллергическим дерматитом, крапивницей, парапсориазом и др.), при этом даже патоморфологические исследования биоптатов кожи демонстрируют неспецифические гистологические характеристики. По данным ретроспективных исследований, период от появления первых высыпаний у больных ГМ до верификации диагноза составляет от 3–6 лет до нескольких десятков лет [12–20].

Цель работы — описание редкого клинического наблюдения дебюта ГМ у больного в подростковом возрасте в целях привлечения внимания дерматовенерологов и педиатров к проблеме ранней диагностики онкологических заболеваний кожи у подростков.

Материалы и методы

Материалом для анализа клинического случая явилась история болезни пациента. Методы: анализ анамнеза, патоморфологические и иммуногистохимические исследования биоптата кожи из наиболее инфильтрированного опухолевидного образования.

Получено информированное согласие пациента на проведение инцизионного исследования кожи и публикацию клинического наблюдения.

Результаты

Пациент С. (44 года) поступил в клинику Уральского научно-исследовательского института дерматовенерологии и иммунопатологии (УрНИИДВиИ) с жалобами на высыпания на коже груди и ягодиц, сопровождающиеся зудом и болезненностью. Считает себя больным с 16 лет (1994 г.), когда впервые отметил появление красных пятен на коже груди без субъективных ощущений. Длительное время за медицинской помощью не обращался, поскольку кожные проявления не беспокоили и самостоятельно регрессировали во время отдыха и инсоляции. За предыдущий год отметил значительное ухудшение течения заболевания: увеличение количества пятен, усиление интенсивности зуда, появление опухолевидных элементов на коже ягодиц. Самостоятельно использовал топические глюкокортикостероиды средней степени активности — без улучшения. В декабре 2022 г. обратился к дерматовенерологу по месту жительства в связи с прогрессированием заболевания для уточнения диагноза направлен в УрНИИДВиИ.

Наследственность по кожной и онкопатологии не отягощена. Аллергологический анамнез не отягощен.

Status specialis. Кожный процесс имеет ограниченный, полиморфный и ассиметричный характер, представлен несколькими морфологическими элементами (рис. 1). На коже спины присутствуют пятна овальной формы с четкими границами, синюшно-красного цвета, размером от 1,0 до 7,0–8,0 см, безболезненные при пальпации; на коже левой ягодицы — бляшка округлой формы, до 10,0 см в диаметре, бледно-красного цвета, с четкими границами, с плотной консистенцией при пальпации. На поверхности бляшки сформированы округлые очаги изъязвления. Язвы бледно-красного цвета, имеют неправильные очертания, с неровным дном, на поверхности которого отмечается серозное отделяемое. На коже нижнемедиального квадранта левой ягодицы наблюдается округлое опухолевидное образование до 7,0 см в диаметре, насыщенно-красного цвета, плотноэластической консистенции, с точечными геморрагическими корочками.

В условиях стационара проведено обследование:

1) клинический анализ крови, общий анализ мочи — в пределах референсных значений;
2) биохимический анализ крови:
   - глюкоза — 7,058 ммоль/л (норма до 5,8 ммоль/л);
   - холестерин — 6,52 ммоль/л (норма до 5,2 ммоль/л);

- аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — 84,8 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л),
- аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 103,4 МЕ/л (норма до 55 МЕ/л),
- С-реактивный белок ультрачувствительный (СРБу) — 2,7 мг/л (норма до 1 мг/л);

3) исследование крови на вирусные гепатиты, ВИЧ и комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* — отрицательные.

Рис. 1. Фото пациента С.: пятна, бляшки, опухолевидное образование на коже туловища

На консилиуме дерматовенерологов в клинике УрНИИДВиИ рекомендовано проведение инцизионной биопсии кожи из наиболее инфильтрированного элемента кожи левой ягодицы.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи: в дерме массивный диффузный инфильтрат из лимфоидных клеток средних и крупных размеров, в т. ч. с гиперхромными церебриформными ядрами. Инфильтрат плотно примыкает к эпидермису, но не инфильтрирует и не «размывает» базальный слой. Митотическая активность высокая (рис. 2).

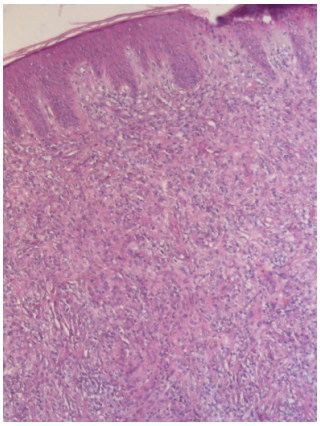
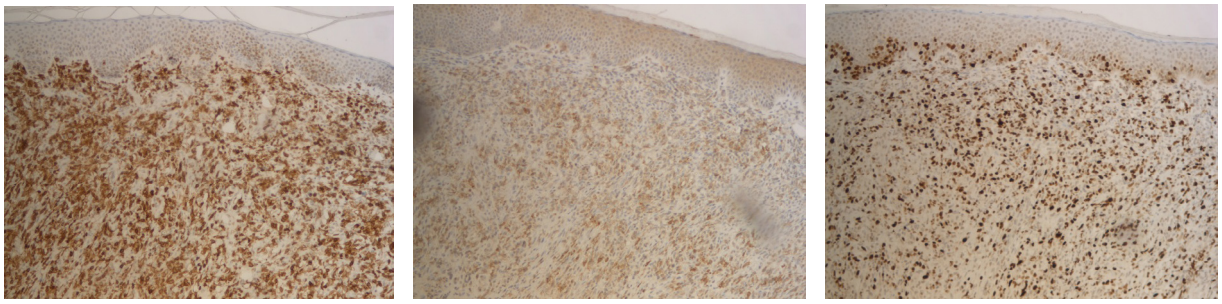


Рис. 2. Патоморфологическое исследование биоптата кожи. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи: клетки инфильтрата диффузно и почти в равных количествах экспрессируют CD3 (LN10), CD4 (SP35), CD5 (4c7); несколько меньше — CD2 (11F11) (рис. 3, *а*). В инфильтрате также определяется экспрессия CD8 (SP57) — 10–15 %, CD30 (1G12) — 30–40 % (рис. 3, *б*). В-лимфоциты CD20 (L26) единичные, расположены дискретно. Ki67 (MM1) экспрессируют 25–30 % клеток инфильтрата (рис. 3, *в*).

На основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований биоптата кожи, больному установлен диагноз — первичная лимфома кожи, грибовидный микоз с крупноклеточной (бластной) трансформацией, стадия IIB (T3, Nx, Mx, Bx). Пациент направлен к онкологу для проведения дополнительного специализированного обследования, уточнения стадии заболевания и профильной терапии.



а *б* *в*

Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование биоптата кожи (увеличение ×100):
а — диффузная экспрессия клетками инфильтрата CD3 (коричневое окрашивание);
б — экспрессия клетками инфильтрата маркера CD30 (коричневое окрашивание);
в — экспрессия клетками инфильтрата маркера Ki67 (коричневое окрашивание)

Обсуждение

Представленный клинический случай акцентирует внимание на особенностях диагностики ГМ у пациента с ранними неспецифическими клиническими проявлениями заболевания.

ГМ является наиболее распространенным типом и составляет 60 % Т-клеточных лимфом и почти 50 % всех первичных кожных лимфом. Большинство пациентов — взрослые или пожилые люди, соотношение мужчин и женщин составляет 2 : 1, а заболеваемость во всем мире составляет примерно 5–6 случаев на 1 млн жителей в год [1]. Классическое течение ГМ характеризуется длительным развитием, при этом ранние проявления ГМ имитируют различные хронические дерматозы, что существенно осложняет проведение дифференциальной диагностики и диктует необходимость выполнения патоморфологических исследований биоптата кожи [17, 20]. Иммуногистохимический метод исследования является «золотым стандартом» диагностики онкопатологии кожи, т. к. позволяет определить набор антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками.

Классический иммунофенотип опухолевых лимфоидных клеток при ГМ соответствует Т-клеткам памяти: βF1+CD3+CD4+CD5+CD7+CD8–CD45RO+. В поздних стадиях ГМ может наблюдаться потеря экспрессии пан-Т-клеточных антигенов CD3, CD5 и CD7 [21]. На фоне отсутствия стандартизированных гистологических критериев диагностики ГМ (уровень достоверности диагноза 50–75 %), иммуногистохимический метод исследования увеличивает достоверность диагноза до 80 % [22].

Гистологические особенности IA–IB стадий ГМ действительно малоинформативны и, как правило, неспецифичны. Следовательно, часто необходимы многократные биопсии кожи, выполняемые в разные моменты течения заболевания. В 2015 2015 г. Э. Г. Сков, Р. Гниадеки (*англ.* A. G. Skov, R. Gniadecki) ретроспективно изучили анамнез 157 больных ГМ для изучения роли повторных биопсий и времени, необходимого для гистологической верификации диагноза. Авторы сообщают, что гистологический диагноз ГМ был поставлен только в 25 % случаев при первой биопсии, а в 22 % случаев потребовались три биопсии кожи. Медиана диагностической задержки составила 2,3 года и зависела от того, был ли диагноз установлен после одной или нескольких биопсий. Интересно, что гистологический диагноз ГМ в 29 % случаев так и не был установлен, несмотря на то что было выполнено более одной биопсии [23].

Клиническая картина ГМ разнообразна: ранние стадии (IA–IIA) проявляются ограниченными пятнами и бляшками, которые могут вызвать подозрение на ГМ только у опытного врача, а поздние стадии характеризуются тяжелым течением заболевания, проявляющимся опухолями и изъязвлениями, вовлечением в патологический процесс костного мозга и внутренних органов [1].

Заключение

Клинический случай демонстрирует дебют ГМ в подростковом возрасте, подчеркивает необходимость клинической онконастороженности у дерматовенерологов.

Список источников | References

1. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703–1714. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2018–11–881268.
2. Belousova IE. Fungal mycosis: Clinic, diagnosis, treatment. *Opinion Leader*. 2020;(10):34–45. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/jritsf.
3. Potekaev NN, Morozova VS, Baryakh EA, Rassokhina OI, Shuginina EA. Current therapies for mycosis fungoides. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2022;21(4):538–546. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/klinderma202221041538.
4. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatology*. 2013;149(11):1295–1299. DOI: https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5526.
5. Malishevskaya NP, Kokhan MM, Sokolova AV, Kuklin IA, Safonova GD, Pazina MV, et al. *Dermato-oncology (Malignant neoplasms of the skin, primary lymphomas of the skin)*. Kungurov NV, editor. Ekaterinburg; 2016. 168 p. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/warkev.
6. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973–2002. *Archives of Dermatology*. 2007;143(7):854–859. DOI: https://doi.org/10.1001/archderm.143.7.854.
7. Evans MS, Burkhart CN, Bowers EV, Culpepper KS, Googe PB, Magro CM. Solitary plaque on the leg of a child: A report of two cases and a brief review of acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children and unilesional mycosis fungoides. *Pediatric Dermatology*. 2019;36(1):e1–e5. DOI: https://doi.org/10.1111/pde.13686.
8. Virmani P, Levin L, Myskowski PL, Flores E, Marchetti MA, Lucas AS, et al. Clinical outcome and prognosis of young patients with mycosis fungoides. *Pediatric Dermatology*. 2017;34(5):547–553. DOI: https://doi.org/10.1111/pde.13226.
9. Cervini AB, Torres-Huamani AN, Sanchez-La-Rosa C, Sanchez-La-Rosa C, Galluzzo L, Solernou V, et al. Mycosis fungoides: Experience in a pediatric hospital. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2017;108(6):564–570. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.008.
10. Myakova NV, Abramov DS, Pshonkin AV, Konovalov DM. Rare case of mycosis fungoides in children: Case report and review of literature. *Doctor.Ru. Pediatrics*. 2015;13(114):73–79. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/vbcofl.
11. Zaslavsky DV, Sidikov AA, Drozdova LN, Mineeva OK, Chuprov IN, Pierre W, et al. Early onset of mycosis fungoides. Case from practice. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;91(1):99–103. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-1-99-103.
12. Kungurov NV, Kohan MM, Kuklin IA, Rimar OG. On improving the provision of specialized medical care to patients with malignant skin lymphomas. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2010;(3):4–11. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/mtdekb.
13. Luk'yanov AM, Malyutin VA, Kiselev PG, Shed'ko VV. Fungal mycosis: Clinical and morphological correlations and early verification. *Dermatovenerology. Cosmetology*. 2021;7;4:278–307. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.019.
14. Svechnikova EV, Marshani ZB. Clinical case of mycosis fungoides. *Pharmateca*. 2020;27(8):106–109. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.8.106-109.
15. Kotova KV, Tokmakova VO, Okladnikova EV, Palkina NV. A case of fungal mycosis. *Modern problems of science and education*. 2022;(4):154. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17513/spno.31868.
16. Oschlies I, King RL, Dotlic S, Montes-Moreno S, Ponzoni M, Traverse-Glehen A, et al. The clinico-pathological spectrum of primary cutaneous lymphoma other than mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Virchows Archiv*. 2020;476(5):683–699. DOI: https://doi.org/10.1007/s00428-019-02713-7.
17. Lebas E, Collins P, Somja J, Nikkels AF. A comprehensive update of the atypical, rare and mimicking presentations of mycosis fungoides. *Dermatology and Therapy*. 2021;11(6):1931–1951. DOI: https://doi.org/10.1007/s13555-021-00625-6.
18. Maguire A, Puelles J, Raboisson P, Chavda R, Gabriel S, Thornton S. Early-stage mycosis fungoides: Epidemiology and prognosis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2020;100(1): adv00013. DOI: https://doi.org/10.2340/00015555-3367.
19. Safonova GD, Kokhan MM, Zilberberg NV, Rimar OH, Kuklin IA. Optimization of diagnosis and prospects for pathogenetic studies of primary skin lymphomas (review). *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;12(2):264–268. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/ucalqf. https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6312.
20. Kash N, Massone C, Fink-Puches R, Cerroni L. Phenotypic variation in different lesions of mycosis fungoides biopsied within a short period of time from the same patient. *The American Journal of Dermatopathology*. 2016;38(7):541–545. DOI: https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000493.
21. Burg G, Kempf W (eds.). Cutaneous lymphomas (Basic and clinical dermatology). Boca Raton: CRC Press; 2005. 592 p.
22. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: Histological and molecular aspects. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2005;32 (10):647–674. DOI: https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2005.00495.x.

23. Skov AG, Gniadecki R. Delay in the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *Acta Dermato-Venereologica*. 2015;95(4):472–475. DOI: https://doi.org/10.2340/00015555-1971.

Информация об авторах

Игорь Александрович Куклин — доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия.
E-mail: kuklin71@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2340-1945

Муза Михайловна Кохан — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным клиническим отделом дерматологии, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия.
E-mail: mkokhan@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6353-6644

Анастасия Николаевна Шакирова ✉ — младший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия.
E-mail: shakirova.a96@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0198-1739

Яна Викторовна Кащеева — кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматовенерологии, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия.
E-mail: yan-kasheeva@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1974-3336

Ольга Генриховна Римар — младший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия.
E-mail: k27082003@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8597-9630

Мария Константиновна Куклина — старший преподаватель кафедры иностранных языков и перевода, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия.
E-mail: mmalysheva3@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1238-000X

Валерий Адигамович Игликов — доктор медицинских наук, заместитель главного врача, Областной кожно-венерологический диспансер № 3, Челябинск, Россия.
E-mail: kvd3chel@bk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5255-7837

Игорь Дмитриевич Кузнецов — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия.
E-mail: t516xc@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1138-4890

Information about the authors

Igor A. Kuklin — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Senior Researcher of the Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: kuklin71@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2340-1945

Muza M. Kokhan — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: mkokhan@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6353-6644

Anastasia N. Shakirova✉ — Junior Researcher of the Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: shakirova.a96@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0198-1739

Yana V. Kashcheeva — Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Department of Dermatovenerology, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: yan-kasheeva@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1974-3336

Olga G. Rimar — Junior Researcher of the Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: k27082003@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8597-9630

Maria K. Kuklina — Senior Lecturer of the Department of Foreign Languages and Translation, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: mmalysheva3@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1238-000X

Valery A. Iglikov — Doctor of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician, Regional Center of Skin and Sexually-Transmitted Diseases No. 3, Chelyabinsk, Russia.
E-mail: kvd3chel@bk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5255-7837

Igor D. Kuznetsov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.
E-mail: t516xc@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1138-4890

Рукопись получена: 09.06.2023. Одобрена после рецензирования: 20.07.2023. Принята к публикации: 16.01.2024.

Received: 09.06.2023. Revised: 20.07.2023.; Accepted: 16.01.2024.

УДК 616.31-089.843

https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-129-140

https://elibrary.ru/UYNIBV

Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции

Юлия Борисовна Хаманова[1,2], Татьяна Александровна Фрайфельд[1]✉, Ксения Рузальевна Муллагалиева[1], Юлия Николаевна Москалёва[2], Павел Леонидович Кузнецов[1,2]

[1] Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[2] Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия

✉ tania.frayfeld@mail.ru

Аннотация

Введение. Новая коронавирусная инфекция (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (*англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2). Характеризуется гетерогенным течением заболевания от носительства и легких форм до тяжелых с летальным исходом. В большинстве случаев тяжелое течение коронавирусной инфекции связано с особенностями регуляции иммунного ответа у пациента, наличием фоновой патологии.

Цель исследования — систематизировать текущие данные о факторах риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проведен поиск научных статей, посвященных коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в наукометрических базах данных PubMed, National Center for Biotechnological Information (NCBI), Cochrane, Web of Science, Scopus, MEDLINE (2019–2022) и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) (2019–2022).

Результаты. Согласно литературным данным, к факторам риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции относят: пожилой возраст, наличие фоновой патологии, дислипидемию, нарушения в системе гемостаза и цитокинов, повышения ряда сывороточных маркеров.

Обсуждение. В большинстве исследований ученые отмечают, что неуправляемое течение заболевания COVID-19 связано с дисрегуляцией иммунного ответа. Одним из основных методов влияния на иммунитет является вакцинопрофилактика.

Заключение. Исследователями определен перечень маркеров, способствующих развитию тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. Несмотря на то, что в настоящее время наблюдается снижение заболеваемости, следует знать, что благодаря всеобщей вакцинации против новой коронавирусной инфекции частота тяжелых форм заболевания и летальных исходов значительно снизилась.

Ключевые слова: прогностические факторы, тяжелое течение, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных конфликтов интересов.

Для цитирования: Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / Ю. Б. Хаманова, Т. А. Фрайфельд, К. Р. Муллагалиева [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 129–140. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-129-140. EDN: https://elibrary.ru/UYNIBV.

Prognostic Factors Associated with the Severe Course of a New Coronavirus Infection

Yulia B. Khamanova[1,2], Tatiana A. Frayfeld[1]✉, Ksenia R. Mullagalieva[1], Yulia N. Moskaleva[2], Pavel L. Kuznetsov[1,2]

[1] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[2] Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia

✉ tania.frayfeld@mail.ru

Abstract

Introduction. Novel coronavirus infection (COVID-19) is a respiratory infectious disease caused by the novel severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus (SARS-CoV-2). It is characterized by a heterogeneous course of the disease from asymptomatic and mild forms to more severe and fatal outcomes. There are many risk factors for a severe course of a new coronavirus infection, in most cases, a severe course of the disease is associated with the individual characteristics of the patient, especially with dysregulation of the immune response. In this article, we reviewed the main prognostic factors for the severity of the disease.

The aim of the study is to determine the unfavorable prognostic factors associated with the severe course of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus in foreign and domestic literature sources.

Materials and methods. To achieve this goal, scientific publications on the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus were analyzed in the scientometric databases PubMed, National Center for Biotechnological Information (NCBI), Cochrane, Web of Science, Scopus, MEDLINE (2019–2022), and Russian specialized journals on infectious diseases (2019–2022). Particular attention was paid to factors influencing the severe course of a new coronavirus infection.

Results. Risk factors for a severe course of a new coronavirus infection include: lipid spectrum, advanced age, hemostasis system, changes in the leukocyte count, serum markers. Mathematical models of the course of a new coronavirus infection have also been developed.

Discussion. In most studies, scientists note that the uncontrolled course of COVID-19 disease is associated with a dysregulated immune response. One of the main methods of influencing the immune system is vaccination.

Conclusion. There are many factors that contribute to the development of severe forms of the disease of a new coronavirus infection. However, thanks to universal vaccination against a new coronavirus infection, the frequency of severe forms of the disease and deaths has significantly decreased. Novel coronavirus infection (COVID-19) is a respiratory infectious disease caused by the novel severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus (SARS-CoV-2).

Keywords: prognostic factors, severe course, new coronavirus infection, SARS-CoV-2

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Khamanova YuB, Frayfeld TA, Mullagalieva KR, Moskaleva YuN, Kuznetsov PL. Prognostic factors associated with the severe course of a new coronavirus infection. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):129–140. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-129-140. EDN: https://elibrary.ru/UYNIBV.

© Хаманова Ю. Б., Фрайфельд Т. А., Муллагалиева К. Р., Москалёва Ю. Н., Кузнецов П. Л., 2024
© Khamanova Yu. B., Frayfeld T. A., Mullagalieva K. R., Moskaleva Yu. N., Kuznetsov P. L., 2024

Введение

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) может вызывать развитие тяжелого острого респираторного синдрома. За первыми случаями заболевания последовало его быстрое распространению и возникновению пандемии. На текущий момент количество зараженных в мире превысило 700 млн человек [1, 2]. Коронавирусы способны поражать респираторный и желудочно-кишечный тракты, печень и центральную нервную систему человека и многих других видов позвоночных животных, в т. ч. домашних животных и скота, птиц, летучих мышей и др. [1, 3]. У большинства пациентов с COVID-19 наблюдалось легкое течение заболевания. Однако, у части пациентов отмечалось быстрое ухудшение (особенно в течение 7–14 дней) с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что приводило к летальному исходу [3, 4]. Оценка риска развития тяжелых форм инфекции, также понимание патогенетических механизмов заболевания являются, несомненно, актуальными проблемами здравоохранения [5].

Цель исследования — систематизировать текущие данные о факторах риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, вызванной новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (*англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2).

Материалы и методы

Для осуществления поставленной цели проведен анализ научных публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в наукометрических базах данных PubMed, National Center for Biotechnological Information (NCBI), Cochrane, Web of Science, Scopus, MEDLINE (2019–2022) и российских профильных журналах по инфекционным болезням (2019–2022).

Критерии включения публикаций в настоящий обзор: полнотекстовые одномоментные, ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, а также диссертационные работы, систематические обзоры и метаанализы, позволяющие оценить качество планирования и проведения исследований и релевантность материалов поставленным задачам. Также в обзор литературы были включены монографии и руководства, предоставляющие информацию о принципах ведения обсуждаемого контингента в реальной клинической практике без ограничений по языку.

Критерии исключения: работы, текст которых недоступен в полном объеме, отчеты о клинических случаях и письма в редакцию журналов.

Ключевыми словами для поиска служили: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, факторы риска, тяжелое течение, острый респираторный дистресс-синдром, летальный исход. Найдено более 500 литературных источников, соответствующих выбранным ключевым словам, из которых для последующего анализа отобрано 80 публикаций. Выбранные литературные данные были систематизированы и в дальнейшем использованы для подготовки настоящего обзора.

Результаты

Новая коронавирусная инфекция — респираторное инфекционное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2, впервые выявленным в Китае в середине декабря 2019 г. COVID-19 характеризуется гетерогенным течением заболевания, варьирующим от бессимптомных и легких форм до более тяжелых с летальными исходами. В большинстве случаев развитие тяжелых форм COVID-19 связывают не только с иммунным ответом хозяина, но и влиянием на него разных факторов, а также особенностями самого вируса [6–11].

SARS-CoV-2 принадлежит к подсемейству *Orthocoronavirinae*, семейству *Coronaviridae*, отряду *Nidovirales*. Он состоит из четырех подтипов: альфа- и бета-коронавирусов, которые могут поражать людей, а также гамма- и дельта-коронавирусов, которые обнаруживаются только у животных. Это зооантропонозный вирус, который может передаваться от животных к людям, а также между людьми воздушно-капельным и аэрозольным путем. Наиболее распространенными видами животных-переносчиков являются летучие мыши, хотя резервуаром может быть крупный рогатый скот, свиньи, индейки, верблюды, мыши, собаки, кошки, хорьки и норки. Первые случаи заражения коронавирусом, протекающие в виде обычной простуды, были зарегистрированы в 1960 г. С тех пор до 2002 г. сообщалось о заражении людей четырьмя подтипами коронавирусов, двумя α-коронавирусами (229E и NL63) и двумя β-коронавирусами (OC43 и HKU1), которые обычно вызывают неосложненные инфекции верхних и (или) нижних дыхательных путей. Затем 2002 г. ознаменовался появлением в Гуандуне (Китай) SARS-CoV, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), в т. ч. с летальным исходом. В 2012 г. новый β-коронавирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром, в т. ч. с летальным исходом, был впервые обнаружен у пациента в Саудовской Аравии [12].

Инкубационный период COVID-19 обычно составляет от 2 до 14 дней (98 % пациентов), в среднем — 5 дней, в отдельных случаях инкубационный период может продолжаться до 24 дней. Как правило, время от начала инфекции до развития тяжелого заболевания (развитие гипоксии) составляет 1 неделю [2, 3]. В одном из первых обзоров дано описание клинической картины COVID-19: острое начало, лихорадка у 80–90 % пациентов, непродуктивный кашель (50 %) и слабость (20–40 %), проявления диареи встречаются реже (20–45 %) [3, 5, 9].

Замечено, что у ряда пациентов, особенно у пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями, симптомы могут прогрессировать до пневмонии и около 20 % пациентов нуждаются в стационарном лечении [1, 9]. Риск смерти повышается с возрастом. Смертность в китайском наблюдении составляла <0,5 % у пациентов моложе 50 лет, 2 % — в возрасте 50–59 лет, 4 % — 60–69 лет, 8 % — 70–79 лет, 16 % — >80 лет. Средняя международная смертность составила около 3 % [3, 5]. Женщины менее подвержены инфекции, чем мужчины. Мужчины более чем в 1,5 раза чаще умирают от COVID-19 (цит. по [5]). В связи с высокой летальностью при COVID-19 стал актуальным поиск предикторов прогрессирования заболевания, что позволит стратифицировать риски, выделять па-

циентов с повышенным риском развития тяжелого заболевания и оптимизировать распределение ограниченных человеческих и технических ресурсов в условиях пандемии.

В настоящее время имеется ряд исследований, основанных на применении математических моделей течения новой коронавирусной инфекции. А. Н. Кузовлев и др. разработал номограмму для прогнозирования летального исхода у реанимационных пациентов с COVID-19, основанную на оценке возраста пациентов, сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, стадия 3Б и выше, заболевания периферических артерий), уровня С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови пациентов при поступлении в ОРИТ. При наличии суммы баллов свыше 22 высока вероятность летального исхода в течение 30 дней после госпитализации [13–15].

В ретроспективном исследовании, проведенном в больнице Тунцзи (город Ухань, провинция Хубэй, Китай) в период с февраля по март 2020 г., предложена модель оценки прогнозирования смертности для пациентов с COVID-19. Основными предикторами неблагоприятного исхода явились следующие факторы: пожилой возраст, высокий уровень лейкоцитов, высокий уровень С-реактивного белка, низкое количество лимфоцитов и тромбоцитов. Такая модель может предсказывать смертность пациентов примерно за 10 дней до исхода [16], что позволит врачу своевременно менять терапевтический потенциал.

Пожилой возраст

Одним из основных патофизиологических механизмов, обусловливающих тяжелое заболевание у пациентов с COVID-19, является так называемый «цитокиновый шторм» — фатальная системная воспалительная реакция с развитием полиорганной дисфункции или недостаточности. Цитокиновый шторм чаще встречается у здоровых пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями, имеющих провоспалительный статус, — это усугубляет цитокиновый каскад и приводит к развитию тяжелых форм COVID-19 [17].

Отмечается отсутствие гендерных различий в восприимчивости к инфекции COVID-19, однако из-за определенного уровня гормонов, различий в экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2, состояния врожденного иммунитета и частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у пожилых мужчин заболевание протекает тяжелее и летальность выше, чем у пожилых женщин. Согласно литературным данным, эстроген «защищает» пожилых женщин, т. к. он может ингибировать высвобождение фактора некроза опухоли (ФНО), и этот эффект наблюдается у пациенток даже в постменопаузе. Кроме того, уровень ангиотензинпревращающего фермента 2 в легких у мужчин выше, чем у женщин. Пожилые мужчины имеют более высокие уровни ФНО-альфа, интерлейкина-8 (ИЛ-8), высокочувствительного СРБ и ферритина, а также более склонны к лимфопении. Таким образом, мужчины больше склонны к цитокиновому шторму, поэтому показатели тяжести и смертности пожилых пациентов мужского пола выше, чем пациентов женского пола [18–22]. Старение также характеризуется снижением барьерной функции кишечника и потенциала фагоцитоза макрофагов, что ослабляет иммунитет и приводит к нехватке противовоспалительных модуляторов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что воспаление и ослабление иммунитета играют жизненно важную роль в снижении функций иммунной системы для борьбы с инфекцией SARS-CoV-2 и приводят к развитию тяжелых форм COVID-19 у пожилых людей [23]. Состояние систем воспаления и нарушение коагуляции тесно связаны, специфическое изменение параметров этого комплекса называется «коагуляционным старением». Следовательно, из-за воспаления и «коагуляционного старения» пожилые люди более склонны к цитокиновому шторму, дисфункции коагуляционной системы и органной дисфункции, что связано у них с более высоким риском смерти [24].

Система гемостаза

Установлено, что коагулопатия связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с COVID-19; это связано с воздействием вируса на эндотелий или, что более вероятно, с последствиями гипоксии и сепсиса [17, 24]. У госпитализированных пациентов с COVID-19 и впервые возникшей фибрилляцией предсердий риск тромбоэмболических осложнений и летального исхода значительно выше.

При оценке диагностической способности прогностических факторов в выявлении впервые возникшей фибрилляции наиболее точными оказались тропонин-I, С-реактивный белок и D-димер [25, 26].

Высокая частота тромбозов при COVID-19 убедительно подтверждает значительное нарушение системы гемостаза у этих пациентов, которое поддерживается не только увеличением D-димера, но и тромбина [10]. Рассмотрена взаимосвязь у пациентов с COVID-19 между скоростью образования тромбина и клиническими осложнениями, которые включали в себя шкалу CURB-65 (балльная система для оценки тяжести пневмонии), госпитализацию в отделение интенсивной терапии, ОРДС, смерть, тромбоз и совокупность нежелательных явлений, таких как ОРДС, тромбоз или кровотечение. Все вышеперечисленные клинические осложнения показали положительную связь со скоростью образованием тромбина [27].

Система свертывания крови находится в гиперактивном состоянии у большинства пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19. У ряда пациентов наблюдается состояние, демонстрирующее протромботический диатез, такое как повышенный уровень продуктов распада фибрина (D-димер), более высокий уровень фибриногена и снижение уровня антитромбина. Следовательно, механическое ингибирование пути свертывания у пациентов с COVID-19 может предоставить лучший терапевтический инструмент для контроля коагулопатии у пациентов с COVID-19 [28].

Изменения в лейкоцитарной формуле

Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам четко отражает активность заболевания. Недавнее исследование С. Джимено и др. (*англ.* S. Jimeno et al.) показало, что пиковое значение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и степень увеличения этого соотношения в значительной степени связаны со смертностью у пациентов с COVID-19. Однако для дальнейшего использования этого соотношения в качестве биомаркера требуется дальнейшая валидация с терапевтическим вмешательством [29, 30].

Сывороточные маркеры

Возникновение выраженного воспалительного процесса, развивающегося в ответ на инфекцию SARS-CoV-2, приводит к повреждению ткани, в результате чего у пациента может развиться полиорганная недостаточность, приводящая к летальному исходу. В ряде исследований проанализированы сывороточные биомаркеры (перечень ниже) в соотношении с клиническим течением COVID-19:

- эпидермальный фактор роста, ЭФР (*англ.* Epidermal Growth Factor, EGF);
- фактор роста гепатоцитов (*англ.* Hepatocyte growth factor, HGF);
- гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста (*англ.* Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor, HB-EGF);
- васкулоэндотелиальный фактор роста тип С (*англ.* Vascular Endothelial Growth Factor C, VEGF-C);
- васкулоэндотелиальный фактор роста тип А, VEGF-A;
- D-димер;
- фактор дифференцировки роста-15 (*англ.* Growth/Differentiation Factor 15, GDF-15);
- миоглобин;
- растворимая межклеточная молекула адгезии (*англ.* Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, sICAM-1);
- миелопероксидаза (*англ.* Myeloperoxidase, MPO);
- Р-селектин;
- липокалин-2, или липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой (*англ.* Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, NGAL);
- ИЛ-6;
- ИЛ-7;
- ИЛ-8;
- ИЛ-18;
- индуцируемый интерфероном гамма-белок-10;
- колониестимулирующий фактор гранулоцитов (*англ.* Macrophage Colony-Stimulating Factor, M–CSF);
- дендритные клетки;
- макрофагальный белок воспаления (*англ.* Macrophage Inflammatory Proteins-1β, MIP-1β);
- тромбоцитарный фактор роста АА (*англ.* Platelet-Derived Growth Factor AA, PDGF-AA);
- ФНО-альфа

Выявлено, что их выраженные изменения наблюдаются при неблагоприятном исходе инфекции [31–34].

ИЛ-6 является важным маркером развития цитокинового шторма и участвует в мониторинге терапевтического ответа [29]. Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа могут одновременно повышаться с уровнем D-димера, который используется как простой в исполнении и недорогой лабораторный индикатор прогноза исхода заболевания и результатов антитромботического лечения. При тяжелом течении заболевания отмечается высокий уровень ФНО-альфа, который способствует процессам активации эндотелия и поражению сосудов при COVID-19, и уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), связанный с повышенной проницаемостью сосудов на легочном уровне, экстравазацией плазмы и развитием отеком легких [31–34].

У пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, регистрируются повышенные уровни прокальцитонина, ИЛ-6, мочевины, креатинина, цистатина С, прямого билирубина и холинэстеразы в сыворотке крови, а также СРБ, повышение уровня которого уникально для пациентов с COVID-19. Повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-2R, ИЛ-8, ИЛ-10 и GM–CSF были обнаружены у госпитализированных пациентов, особенно в критическом состоянии, и связаны с дыхательной недостаточностью и плохим прогнозом [35–49].

Другие факторы

Ожирение и метаболический синдром общепризнанно являются источником хронического воспаления, поскольку сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы. Жировая ткань человека является основным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R и, следовательно, может обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции [40, 48–50]. Одним из механизмов легочной эмболии является наличие повышенного объема эпикардиальной жировой ткани — показано, что при COVID-19 у субъектов с увеличенным объемом и плотностью эпикардиальной жировой ткани риск легочной эмболии повышен в 3,6 раза [50].

Некоторые липиды сыворотки уменьшаются в обратной пропорциональности с возрастом и имеют тенденцию к снижению с прогрессированием воспаления, гипоксии, коагуляции (эфиры холестерина, сфингомиелины, лизофосфатидилэтаноламин, диацилглицеролы, витамин Е, гликосфинголипиды, фосфатидилхолины, в т. ч. связанные с эфирами). Также некоторые из них увеличиваются при снижении функции почек (гликосфинголипиды, фосфатидилхолины, в т. ч. связанные с эфирами, ацилкарнитины, фосфатидилэтаноамины). Отмечается выраженная дислипидемия у пациентов с COVID-19, которая связана с полиорганной дисфункцией, вызванной усилением воспаления, нарушением оксигенации и гиперкоагуляцией. Корреляция между классами липидов, подвергающихся влиянию выбранных прогностических факторов, с определяющими летальный исход и зависящими от возраста пациентов представляет интерес в качестве перспективы создания липид-связанной технологии для прогнозирования формы тяжести и выявления новых потенциальных биомаркеров тяжелых форм [50, 51].

Маркеры повреждения легких — калликреин-6 (*англ.* Kallikrein 6, KL-6), трансформирующий фактор роста бета (*англ.* Transforming Growth Factor Beta, TGF-β1), фактор роста фибробластов 2 (*англ.* Fibroblast Growth Factor 2, FGF-2) — фиброзные маркеры, участвующие в повреждении альвеолярной паренхимы при заболеваниях легких. Использование этих биомаркеров способствует прогнозированию тяжелых респираторных заболеваний [52–55]. FGF — фактор роста фибробластов, который образуется после повреждения альвеол. KL-6 представляет собой муцин MUC-1, обнаруженный в регенерирующих альвеолярных эпителиальных клетках II типа, и рассматривается как биологический маркер повреждения легочного эпителия. Пневмония COVID-19 может вызывать пролиферацию альвеолярных эпителиальных клеток II типа и выработку KL-6. TGF-β1 является профибротическим и провоспалительным цитокином, который высвобождается у пациентов с ОРДС. Значительно повышаются уровни сывороточного TGF-β у пациентов с легочным фиброзом после COVID-19, по сравнению со здоровыми людьми [53–55].

Обсуждение

Пандемия COVID-19 заставила сконцентрировать ряд исследований, посвященных поиску прогностических факторов риска развития неблагоприятного исхода инфекции. Подавляющая часть исследователей отмечает, что неуправляемое течение заболевания COVID-19 связано с дисрегуляцией иммунного ответа. Одним из основных методов влияния на иммунитет является вакцинопрофилактика. В России сейчас зарегистрированы и активно применяются следующие вакцины отечественного производства:

- Гам-КОВИД-Вак (торговая марка «Спутник V») и «Спутник Лайт», разработанные Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии (НИЦЭМ) имени Н. Ф. Гамалеи;

- ЭпиВакКорона, созданная Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор»;
- КовиВак, которую разработал Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М. П. Чумакова Российской академии наук.

Также выделяется Гам-КОВИД-Вак-М — первая и единственная отечественная вакцина от коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) для подростков. Препарат создан на платформе вакцины «Спутник V» (Гам-КОВИД-Вак), имеет аналогичный состав, концентрация которого снижена в 5 раз.

Минздрав России 1 апреля 2022 г. зарегистрировал назальную форму вакцины Гам-КОВИД-Вак («Спутник V») для профилактики коронавирусной инфекции, разработанную НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи. Она стала первой в мире назальной вакциной от COVID-19 [56–63].

В ходе проведенного исследования отмечена высокая клиническая эффективность иммунизации среди привитых по стандартной схеме. Результаты наблюдения продемонстрировали, что среди немногочисленных случаев заболеваний COVID-19 у привитых люди молодого и зрелого возраста чаще всего болели в легкой форме, а люди старше 60 лет, в большинстве своем имеющие сопутствующую патологию, перенесли инфекцию в среднетяжелой и тяжелой формах. Более высокая иммунологическая эффективность продемонстрирована среди лиц женского пола, она характеризуется обратно пропорциональной зависимостью от возраста и индекса массы тела. Особенно заметные гендерные различия уровня специфических антител после вакцинации отмечались в группе людей преклонного возраста. У большинства вакцинированных взрослых наблюдалась хорошая переносимость иммунизации. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Побочные проявления после вакцинации отличались непродолжительностью, нестойкостью и полным исчезновением в первые 1–2 суток после их развития и не оказали негативного влияния на течение хронического заболевания [53, 64–75].

Благодаря вакцинации против новой коронавирусной инфекции частота тяжелых форм заболевания и летальных исходов значительно снизилась [53, 56, 57, 72, 73, 75, 76–80].

Заключение

В настоящее время исследован ряд биомаркеров, определяющих прогноз и тяжесть новой коронавирусной инфекции: уровень лимфоцитов, соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, D-димер, тромбин, иммунный спектр, сосудистый эндотелиальный фактор роста и т. д. Выделена коморбидная патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение), связанная с неблагоприятным течением новой коронавирусной инфекции. Однако, несмотря на снижение заболеваемости, продолжается изучение исходов COVID-19 — прогностические модели, включающие те или иные изученные маркеры, могут применяться не только в ближайшем, но и отдаленном периодах наблюдения. С 2021 г. введена всеобщая вакцинация населения против новой коронавирусной инфекции, которая способствовала снижению заболеваемости, частоты развития тяжелых форм этой инфекции и летальных случаев. Однако, несмотря на большое количество данных в источниках литературы, многие вопросы в них еще не освещены, поэтому необходимо продолжать дальнейшие исследования.

Список источников | References

1. Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D, Cristea O, Zlatian O, Vinceti M, et al. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;45(6):1631–1643. DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4555.
2. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature Immunology*. 2022;23:186–193. DOI: https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w.
3. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020;98(1):115094. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
4. Bai J, Chiba A, Murayama G, Kuga T, Yahagi Y, Tabe Y, et al. Early CD4⁺ T cell responses induced by the BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA vaccine predict immunological memory. *Scientific Reports*. 2022;12:203–

276. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-24938-4.
5. Malinnikova EY. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(2):18–32. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
6. Mioch D, Vanbrabant L, Reimerink J, Kuiper S, Lodder E, van den Bijllaardt W, et al. SARS-CoV-2 antibodies persist up to 12 months after natural infection in healthy employees working in non-medical contact-intensive professions. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;126:155–163. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.025.
7. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718–724. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abc6027.
8. Smith N, Possémé C, Bondet V, Sugrue J, Townsend L, Charbit B, et al. Defective activation and regulation of type I interferon immunity is associated with increasing COVID-19 severity. *Nature Communications*. 2022;13(1):7254. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-022-34895-1.
9. Gorenkov DV, Hantimirova LM, Shevcov VA, Rukavishnikov AV, Merkulov VA, Olefir YuV. An outbreak of a new infectious disease COVID-19: β-coronaviruses as a threat to global healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):6–20. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20.
10. de la Morena-Barrio ME, Bravo-Pérez C, Miñano A, de la Morena-Barrio B, Fernandez-Perez MP, Bernal E, et al. Prognostic value of thrombin generation parameters in hospitalized COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11:7792. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-85906-y.
11. Irving SA, Buchan SA. Considerations of hybrid immunity and the future of adolescent COVID-19 vaccination. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;24. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00759–9.
12. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: The first line of defense against SARS-CoV-2. *Nature Immunology*. 2022;23:165–176. DOI: https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0.
13. Britton A, Embi PJ, Levy ME, Gaglani M, DeSilva MB, Dixon BE, et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA vaccines against COVID-19 — associated hospitalizations among immunocompromised adults during SARS-CoV-2 omicron predominance — VISION Network, 10 States, December 2021— August 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71:1335–1342. DOI: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7142a4.
14. Liechti T, Iftikhar Y, Mangino M, Beddall M, Goss CW, O'Halloran JA, et al. Immune phenotypes that are associated with subsequent COVID-19 severity inferred from post-recovery samples. *Nature Communications*. 2022;13:7255. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-022-34638-2.
15. Kuzovlev AN, Ermohina LV, Mel'nikova NS, Berikashvili LB, Yadgarov MYa, Kadantseva KK, et al. A nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(1):6–17. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17.
16. Li J, Wang L, Liu C, Wang Z, Lin Y, Dong X, et al. Exploration of prognostic factors for critical COVID-19 patients using a nomogram model. *Scientific Reports*. 2021;11:8192. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598–021–87373-x.
17. Yan L, Zhang HT, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature Machine Intelligence*. 2020;2:283–288. DOI: https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7.
18. Xu K, Wei Y, Giunta S, Zhou M, Xia S. Do inflammaging and coagul-aging play a role as conditions contributing to the co-occurrence of the severe hyper-inflammatory state and deadly coagulopathy during COVID-19 in older people? *Experimental Gerontology*. 2021;151:111423. DOI: https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111423.
19. Gattinger P, Niespodziana K, Stiasny K, Sahanic S, Tulaeva I, Borochova K, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 requires antibodies against conformational receptor-binding domain epitopes. *Allergy*. 2022;77(1):230–242. DOI: https://doi.org/10.1111/all.15066.
20. Sabbatinelli J, Matacchione G, Giuliani A, Ramini D, Rippo MR, Procopio AD, et al. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2022;204:111667. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111667.
21. Otsubo R, Minamitani T, Kobiyama K, Fujita J, Ito T, Ueno S, et al. Human antibody recognition and neutralization mode on the NTD and RBD domains of SARS-CoV-2 spike protein. *Scientific Reports*. 2022;12(1). DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-24730-4.
22. Cowger TL, Murray EJ, Clarke J, Bassett MT, Ojikutu BO, Sánchez SM, et al. Lifting universal masking in schools — Covid-19 incidence among students and staff. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387(21):1935–1946. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211029.
23. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, antibodies, and neutralizing capacity in milk produced by women with COVID-19. *mBio*. 2021;12(1):03192–20. DOI: https://doi.org/10.1128/mBio.03192-20.

24. Domingues R, Lippi A, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: partners in the COVID-19 crime. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(18):18778–18789. DOI: https://doi.org/10.18632/aging.103989.
25. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(10):13362. DOI: https://doi.org/10.1111/eci.13362.
26. Rahimi FS, Afaghi S, Tarki FE, Omran HS, Nasirpour MH. Risk factors, thromboembolic events, and clinical course of New-Onset Atrial Fibrillation among COVID-19 hospitalized patients: A multicenter cross-sectional analysis in Iran. *Scientific Reports*. 2022;17(5):813. DOI: https://doi.org/10.1002/hsr2.813.
27. Abdullaev RYu, Komissarova OG. Changes in markers of hematological, biochemical and coagulological blood tests with coronavirus COVID-19 infections. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):51–55. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200369.
28. Kowalska D, Kuźniewska A, Senent Y, Tavira B, Inogés S, López-Díaz de Cerio A, et al. C5a elevation in convalescents from severe COVID-19 is not associated with early complement activation markers C3bBbP or C4d. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:946522. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.946522.
29. Bagheri-Hosseinabadi Z, Abbasi M, Kahnooji M, Ghorbani Z, Abbasifard M. The prognostic value of S100A calcium binding protein family members in predicting severe forms of COVID-19. *Inflammation Research*. 2022;71(3):369–376. DOI: https://doi.org/10.1007/s00011-022-01545-7.
30. Tizazu AM, Mengist HM, Demeke G. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. *Immunity & Ageing*. 2022;19(1):53. DOI: https://doi.org/10.1186/s12979-022-00309-5.
31. Quan C, Li C, Ma H, Li Y, Zhang H. Immunopathogenesis of coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): Potential infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;14(34):e00074–20. DOI: https://doi.org/10.1128/CMR.00074-20.
32. Higaki A, Okayama H, Homma Y, Sano T, Kitai T, Yonetsu T, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the fatality of COVID-19 patients complicated with cardiovascular diseases and/or risk factors. *Scientific Reports*. 2022;12:13606. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-17567-4.
33. de Morais Batista F, Puga MAM, da Silva PV, Oliveira R, Dos Santos PCP, da Silva BO, et al. Serum biomarkers associated with SARS-COV-2 severity. *Scientific Reports*. 2022;12(1):15999. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-20062-5.
34. Raifman J, Green T. Universal Masking policies in schools and mitigating the inequitable costs of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387 (21):1993–1994. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMe2213556.
35. Kanokudom S, Chansaenroj J, Suntronwong N, Assawakosri S, Yorsaeng R, Nilyanimit P, et al. Safety and immunogenicity of a third dose of COVID-19 protein subunit vaccine (Covovax™) after homologous and heterologous two-dose regimens. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;126:64–72. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.022.
36. Marcinkiewicz J, Witkowski JM, Olszanecki R. The dual role of the immune system in the course of COVID-19. The fatal impact of the aging immune system. *Central European Journal of Immunology*. 2021;46 (1):1–9. DOI: https://doi.org/10.5114/ceji.2021.105240.
37. Pizova NV, Pizov AV. Depression and post-traumatic stress disorder in the new coronavirus infection. *Lechebnoe delo = Medicine*. 2020;1:82–88. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12197.
38. Tarsitani L, Vassalini P, Koukopoulos A, Borrazzo C, Alessi F, Di Nicolantonio C, et al. Post-traumatic stress disorder among COVID-19 survivors at 3-month follow-up after hospital discharge. *Journal of General Internal Medicine*. 2021;36(6):1702–1707. DOI: https://doi.org/10.1007/s11606-021-06731-7.
39. Parikh SA, Achenbach SJ, Rabe KG, Norman AD, Boddicker NJ, Olson JE, et al. The risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among individuals with monoclonal B cell lymphocytosis. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(11):159. DOI: https://doi.org/10.1038/s41408-022-00754-x.
40. Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immunoinflammatory rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384–393. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-384-393.
41. Nasonov EL. Coronavirus disease-2019 (COVID-19): Value of IL-6 inhibitors. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(5):629–644. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644.
42. Lemoine S, Penny J, Fraser DD, Salerno FR, Dorie J, Tamasi T, et al. Initial evaluation of extracorporeal immunomodulatory therapy for the treatment of critically ill COVID-19 infected patients. *Scientific Reports*. 2022;12:20236. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-21944-4.
43. Revishvili AS, Plotnikov GP, Rubcov MS, et al. Extracorporeal therapy in critically ill patients with COVID-19: a single center experience. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):72–83. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-72-83.
44. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16:305–307. DOI: https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4.

45. Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, Pavlov AV, Plotnikova MR, Pushkareva AE, et al. Renin-angiotensinaldosterone system in new coronavirus infection 2019. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):240–247. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247.
46. Reindl-Schwaighofer R, Hödlmoser S, Domenig O, Krenn K, Eskandary F, Krenn S, et al. The systemic renin-angiotensin system in COVID-19. *Scientific Reports*. 2022;12(1):20117. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-24628-1.
47. Perera MR, Greenwood EJD, Crozier TW, Elder EG, Schmitt J, Crump CM, et al. Human cytomegalovirus infection of epithelial cells increases SARS-CoV-2 superinfection by upregulating the ACE2 receptor. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;21:452. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiac452.
48. Blume C, Jackson CL, Spalluto CM, Legebeke J, Nazlamova L, Conforti F, et al. A novel ACE2 isoform is expressed in human respiratory epithelia and is upregulated in response to interferons and RNA respiratory virus infection. *Nature Genetics*. 2021;53:205–214. DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-020-00759-x.
49. Karaseva AA, Khudyakova AD, Ragino YI. Metabolic disorders and the risk of COVID-19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):4–12. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18699/SSMJ20220101.
50. Bilichenko TN. Risk factors, immunological mechanisms, and biological markers of severe COVID-19 (study review). *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(5):237–244. DOI: https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
51. Popovich YG, Rahimova RZ, Ahmetzhanova DO. COVID 19 — new infection of XXI century. *Science and healthcare*. 2020;(4):15–23. DOI: https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.002.
52. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2021;127:104370. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370.
53. Frisoni P, Neri M, D'Errico S, Alfieri L, Bonuccelli D, Cingolani M, et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: From viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1β, IL-6, IL-15 and TNF-α. *Forensic Science, Medicine and Pathology*. 2021;31:1–15. DOI: https://doi.org/10.1007/s12024-021-00414-9.
54. Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: Pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2020;35(2):215–229. DOI: https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9.
55. Giavridis T, van der Stegen S, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CART cell–induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nature Medicine*. 2018;24:731–738. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-018-0041-7.
56. Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Shakhtakhtinskaya FC, Kaliuzhnaia TA, Soloshenko MA, Tolstova SV, et al. Efficacy and safety of peptide vaccine in prevention of SARS-CoV-2 infection: Prospective study among healthcare professionals. *Current Pediatrics*. 2022;21(2):83–94. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2386.
57. Dei Cas M, Ottolenghi S, Morano C, Rinaldo R, Roda G, Chiumello D, et al. Link between serum lipid signature and prognostic factors in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11:21633. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-00755-z.
58. Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, Yıldız PA, Erbaş G, Bozdayı G, et al. The prognostic value of lung injury and fibrosis markers, KL-6, TGF-β1, FGF-2 in COVID-19 patients. *Biomark Insights*. 2022;17:1–7. DOI: https://doi.org/10.1177/11772719221135443.
59. Rossi AP, Donadello K, Schweiger V, Zamboni GA, Dalla Valle Z, Zamboni M, et al. Epicardial adipose tissue volume and CT-attenuation as prognostic factors for pulmonary embolism and mortality in critically ill patients affected by COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2023;77:105–111. DOI: https://doi.org/10.1038/s41430-022-01197-0.
60. Akova M, Unal S. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccine (inactivated, Vero cell): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):276. DOI: https://doi.org/10.1186/s13063-021-05180-1.
61. Lin DY, Zeng D, Mehrotra DV, Corey L, Gilbert PB. Evaluating the efficacy of coronavirus disease 2019 vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(8):1540–1544. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1863.
62. Sergienko DF, Kuz'min EA, Emeeva ZY, Kosareva AR, Abdulaeva PM, Pogosyan KA, et al. Vaccination against COVID 19: Prejudice, preconception and truth. *Astrakhan Medical Journal*. 2022;17(2):14–20. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.2.14.20.
63. Belikova YuA, Samsonov YuV, Abakushina EV. Modern vaccines and coronavirus infections. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):135–154. DOI: https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11.
64. Babamahmoodi F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Mousavi SA, Ovaise G, et al. Side effects and immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran. *Scientific Reports*. 2021;11:21464. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-00963-7.

65. Pahomov DV. Vaccine prevention of COVID-19. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2020;3:74–79. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/yigtis.
66. LaJoie Z, Usherwood T, Sampath S, Srivastava V. A COVID-19 model incorporating variants, vaccination, waning immunity, and population behavior. *Scientific Reports*. 2022;12:20377. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-24967-z.
67. Durier C, Ninove L, Lefebvre M, Radenne A, Desaint C, Ropers J, et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants following mRNA booster vaccination in adults older than 65 years. *Scientific Reports*. 2022;12:20373. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-24409-w.
68. Wolfisberg S, Gregoriano C, Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: An update with a focus on COVID-19. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2022;59(1):54–65. DOI: https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1975637.
69. Monto AS. The future of SARS-CoV-2 vaccination — lessons from influenza. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385:1825–1827. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMp2113403.
70. Powell AA, Kirsebom F, Stowe J, Ramsay ME, Lopez-Bernal J, Andrews N, et al. Protection against symptomatic infection with delta (B.1.617.2) and omicron (B.1.1.529) BA.1 and BA.2 SARS-CoV-2 variants after previous infection and vaccination in adolescents in England, August, 2021–March, 2022: A national, observational, test-negative, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;24. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00729-0.
71. Chalkias S, Feng J, Chen X, Zhou H, Marshall JC, Girard B, et al. Neutralization of Omicron Subvariant BA.2.75 after Bivalent Vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387(23):2194–2196. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMc2212772.
72. DeSilva MB, Mitchell PK, Klein NP, Dixon BE, Tenforde MW, Thompson MG, et al. Protection of 2 and 3 mRNA vaccine doses against severe outcomes among adults hospitalized with COVID-19 — VISION Network, August 2021 — March 2022. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;458. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/jiac458.
73. Mao T, Israelow B, Peña-Hernández MA, Suberi A, Zhou L, Luyten S, et al. Unadjuvanted intranasal spike vaccine elicits protective mucosal immunity against sarbecoviruses. *Science*. 2022;378(6622):2523. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abo2523.
74. Peña S, Ilmarinen K, Kestilä L, Parikka S, Kärkkäinen S, Caspersen IH, et al. Tobacco use and risk of COVID-19 infection in the Finnish general population. *Scientific Reports*. 2022;12(1):20335. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-022-24148-y.
75. Stewart EL, Counoupas C, Johansen MD, Nguyen DH, Miemczyk S, Hansbro NG, et al. Mucosal immunization with a delta-inulin adjuvanted recombinant spike vaccine elicits lung-resident immune memory and protects mice against SARS-CoV-2. *Mucosal Immunology*. 2022;15 (6):1405–1415. DOI: https://doi.org/10.1038/s41385-022-00578-9.
76. Azuma H, Kawano Y, Shitaoka K, Kawahara T, Ito A, Higashiura A, et al. Vaccination with the Omicron spike RBD boosts broadly neutralizing antibody levels and confers sustained protection even after acquiring immunity to the original antigen. *International Immunology*. 2022;055. DOI: https://doi.org/10.1093/intimm/dxac055.
77. Slomski A. Intranasal COVID-19 vaccine disappointing in first-in-human trial. *JAMA*. 2022;328 (20):2003. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2022.18485.
78. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(10):615–632. DOI: https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6.
79. McIntyre PB, Aggarwal R, Jani I, Jawad J, Kochhar S, MacDonald N, et al. COVID-19 vaccine strategies must focus on severe disease and global equity. *The Lancet*. 2022;399:406–410. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02835-X.
80. Naveed Z, Li J, Spencer M, Wilton J, Naus M, García HAV, et al. Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: A population-based cohort study. *CMAJ*. 2022;194(45):E1529–E1536. DOI: https://doi.org/10.1503/cmaj.220676.

Информация об авторах

Юлия Борисовна Хаманова — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач-иммунолог, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yngi@inbox.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9929-6531

Татьяна Александровна Фрайфельд ✉ — ординатор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tania.frayfeld@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6558-6263

Ксения Рузальевна Муллагалиева — ординатор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: xen2808@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0598-2942
Юлия Николаевна Москалёва — заведующий приемным отделением инфекционной службы, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.
E-mail: juliya-m@bk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6281-4654

Павел Леонидович Кузнецов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; заведующий инфекционным отделением № 2, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.
E-mail: kafdrdi@gmail.com

Information about the authors

Yulia B. Khamanova — Doctor of Sciences (Medicine), Assistant Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Immunologist, Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: yngi@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9929-6531

Tatiana A. Frayfeld✉ — Resident of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: tania.frayfeld@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6558-6263

Ksenia R. Mullagalieva — Resident of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: xen2808@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0598-2942

Yulia N. Moskaleva — Head of the Reception Department of the Infectious Diseases Service, Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: juliya-m@bk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6281-4654

Pavel L. Kuznetsov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head of the Infectious Diseases Department No. 2, Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: kafdrdi@gmail.com

Рукопись получена: 20.01.2023. Одобрена после рецензирования: 26.06.2023. Принята к публикации: 22.12.2023.
Received: 20.01.2023. Revised: 26.06.2023. Accepted: 22.12.2023.

УДК 618.15-006.52-089.5-031.84
https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-141-150
https://elibrary.ru/WPMNVC

Местная анестезия при проведении операций на шейке матки, влагалище и вульве

Елена Александровна Росюк ✉

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ elenakdc@yandex.ru

Аннотация

Введение. Операции под общим обезболиванием несут в себе риски для здоровья пациента, требуют соответствующего оснащения операционной, дополнительных кадров в бригаде. Это послужило толчком для активного распространения технологий местного обезболивания в акушерско-гинекологическом сообществе.

Цель исследования — определить современное состояние вопроса применения местной анестезии в гинекологии при проведении операций на шейке матки, влагалище и вульве в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Для подготовки работы использовались публикации, представленные в свободном доступе, из баз данных eLibrary.Ru, PubMed, российских и зарубежных профильных журналов по акушерству и гинекологии, анестезиологии, учебные пособия; преимущественный период публикации –2016–2023 гг.

Результаты и обсуждение. В XIX в. ученые активно работали над вопросом поиска эффективного анестетика и способа обезболивания. В XX в. исследования продолжались в направлении выявления наиболее безопасного препарата для анестезии. В XXI в. акушер-гинеколог имеет огромный арсенал техник обезболивания, при которых достаточно только выбрать те методики, которые эффективно, безопасно и финансово доступно можно применять в своем медицинском учреждении. Литературный обзор показывает высокую эффективность инфильтрационной анестезии при проведении биопсии шейки матки, эксцизии и конизации, а также снижение числа осложнений, связанных с наркозом. При этом для биопсии шейки матки небольшого объема можно применять аппликационную анестезию (10 %-й аэрозоль лидокаина), а вот для конизации с выскабливанием цервикального канала (возможно, даже с аспирационной биопсией) можно применять регионарную анестезию (парацервикальную блокаду), техника которой подробно описана в литературе. Местная анестезия влагалища может проводиться с применением как инфильтративной, так и аппликационной анестезии. Локальная анестезия вульвы отличается широким использованием, эффективностью и безопасностью среди аппликационных методов обезболивания не только при диагностике, но и лечении.

Заключение. Несмотря на большое разнообразие техник местной анестезии, а также на исключение неблагоприятных событий, связанных с проведением наркоза, любой акушер-гинеколог должен понимать, что локальное обезболивание также может приводить к различным осложнениям, и быть готовым к их устранению.

Ключевые слова: местная анестезия, операции на шейке матки, обезболивание в гинекологии

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Росюк Е. А. Местная анестезия при проведении операций на шейке матки, влагалище и вульве // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 141–150. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-141-150. EDN: https://elibrary.ru/WPMNVC.

Local Anesthesia During Operations on the Cervix, Vagina, and Vulva

Elena A. Rosyuk ✉

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ elenakdc@yandex.ru

Abstract

Introduction. Operations under general anesthesia carry risks to the patient's health, require appropriate equipment of the operating room, additional personnel in the team. This was the impetus for the active dissemination of local anesthesia technologies in the obstetric and gynecological community. The purpose of the study is to determine the current state of the issue of the use of local anesthesia in gynecology in outpatient settings during operations on the cervix, vagina and vulva.

Materials and methods. Publications freely available from databases were used to prepare the work eLibrary.Ru, PubMed, in Russian and foreign specialized journals on obstetrics and gynecology, anesthesiology, textbooks, the predominant period of publication 2016–2023.

Results and discussion. In the XIX century, scientists actively worked on the issue of finding an effective anesthetic and a method of anesthesia, the XX century shows that research continued in the direction of identifying the safest drug for anesthesia. In the XXI century, an obstetrician-gynecologist has a huge arsenal of anesthesia techniques, in which it is enough only to choose those techniques that can be used effectively, safely and financially affordable in his medical institution. The literature review shows the high efficiency of infiltration anesthesia during cervical biopsy, excision and conization, as well as a reduction in the number of complications associated with anesthesia. At the same time, for a small volume cervical biopsy, application anesthesia (10 % lidocaine aerosol) can be used, but for conization with curettage of the cervical canal (and maybe even with aspiration biopsy), regional anesthesia (paracervical blockade) can be used — the technique of which is described in detail. Local anesthesia of the vagina can be performed using both infiltrative and application anesthesia. Local anesthesia of the vulva is replete with information about the widespread use, effectiveness and safety of application methods of anesthesia, not only in diagnosis, but also for the purpose of treatment.

Conclusion. Despite the wide variety of techniques of local anesthesia, as well as the exclusion of adverse events associated with anesthesia, any obstetrician-gynecologist should understand that local anesthesia can also lead to various complications, and be ready to eliminate them.

Keywords: local anesthesia, cervical surgery, anesthesia in gynecology

Conflict of interests. The author declares the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Rosyuk EA. Local anesthesia during operations on the cervix, vagina, and vulva. *Ural Medical Journal.* 2024;23(1):141–150. DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-141-150. EDN: https://elibrary.ru/WPMNVC.

© Росюк Е. А., 2024
© Rosyuk E. A., 2024

Введение

В современном медицинском мире активно применяется обезболивание малых гинекологических вмешательств [1–3]. Вслед за стоматологами и оториноларингологами манипуляции под местной анестезией стали выполняться акушерами-гинекологами [4]. Операции под общим обезболиванием несут в себе большие риски для здоровья пациента, требуют соответствующего оснащения операционной, дополнительных кадров в бригаде [5–8]. Это послужило толчком для активного распространения технологий местного обезболивания в акушерско-гинекологическом сообществе [9, 10].

Под местной анестезией понимается обезболивание, ограниченное определенным топографическим участком, в пределах которого проводится вмешательство [11]. В статье будут рассмотрены методы обезболивания, которые использует акушер-гинеколог на амбулаторном этапе, показания, противопоказания, техника и особенности. Статья предназначена для практикующих акушеров-гинекологов, чтобы помочь в выборе метода анестезии для проведения биопсии тканей полового тракта, эксцизии и конизации шейки матки. Выбор конкретной методики анестезии зависит от характера расположения патологического процесса, объема и продолжительности операции, подготовки специалиста и оснащения медицинского учреждения.

Цель исследования — определить современное состояние вопроса применения местной анестезии в гинекологии при проведении операций на шейке матки, влагалище и вульве в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Для подготовки работы использовались публикации, представленные в свободном доступе, из баз данных eLibrary.Ru, PubMed, российских и зарубежных профильных журналов по акушерству

и гинекологии, анестезиологии, учебные пособия; преимущественный период публикации — 2016–2023 гг. Поисковые слова: «местная анестезия», «инфильтративная анестезия», «местное обезболивание», «осложнения местной анестезии» в сочетании со словами «в гинекологии», «при конизации и эксцизии шейки матки»; “local anesthesia”, “infiltrative anesthesia”, “local anesthesia”, “complications of local anesthesia” в сочетании с фразами “in gynecology”, “with conization and excision of the cervix”.

Все литературные данные были проанализированы, сгруппированы по темам, систематизированы. В обзор литературы вошли источники, наиболее полно отвечающие требованиям цели исследования, преимущественно за последние годы.

Результаты и обсуждение

История развития местной анестезии

Операции под местным обезболиванием начали проводить очень давно. В Древнем Египте применяли жир крокодила для уменьшения чувствительности кожи, пасты с примесью мандрагоры, белены, синильной кислоты. В XIX в. применяли охлаждение эфиром, а позже хлорэтилом. В XX в. большого развития достиг метод охлаждения льдом, который основан на высокой чувствительности нервной ткани к холоду. Появление местной анестезии (метод выключения чувствительности только оперируемого участка тела пациента) связывают с открытием русским врачом В. К. Анрепом анестезирующего действия раствора кокаина, введенного под кожу. Эффекты были описаны и опубликованы в немецком журнале в 1879 г. Позднее, в 1884 г., австрийский офтальмолог К. Коллер также описал опыт применения кокаина для обезболивания. После этого офтальмологи, оториноларингологи, кистевые хирурги стали применять кокаин в своей работе. Высокая стоимость препарата, быстрое распространение по всему организму и попадание в сосудодвигательный и дыхательный центры, отсутствие возможности установить безопасную дозировку, пристрастие к наркотику (врачи сами пробовали лекарство на себе, поэтому у многих развивалась зависимость) и даже сообщения о смерти пациента стали препятствиями для широкого распространения кокаина, что побудило к поиску других средств для анестезии. В самом начале XX в. синтезирован новокаин (от *лат.* novocainum — новый кокаин). Несмотря на такое название, никакой связи с кокаином не имел, а позже предложено добавлять к нему адреналин [9, 12]. Особого внимания заслуживают работы врачей, освещающих технику регионарной анестезии (глубоко рациональная идея прервать проводимость нервов, по которым передается болевая чувствительность из области, подлежащей операции) [13–16]. В 1916 г. В. Ф. Войно-Ясенецкий защитил эту работу как диссертацию и получил степень доктора медицины [17–20]. В 1942–1943 г. для клинического использования предложен лидокаин (ученый Н. Лофгрен ввел новый класс местноанестезирующих средств), в 1948 г. — тримекаин, а в 1969 г. произведен синтез артикаина. Современные анестетики относятся к препаратам артикаинового ряда: убистезин 4 %, убистезин форте 4 %, мепивастезин 3 %, септанест и некоторые другие [12].

Местная и общая анестезия при проведении операций на шейке матки, влагалище и вульве

В отечественной литературе данные о предпочтительном варианте обезболивания таких операций представлены крайне скудно [11, 21–24]. Существует множество вариантов описания применения инфильтративной анестезии при проведении операций у животных [25–27]. Зарубежные источники разных лет содержат информацию о сравнении местной и общей анестезии при проведении гистероскопии, мануальной вакуумной аспирации полости матки, биопсии тканей репродуктивных органов и даже лапароскопии [10, 28–38]. Безусловно, в работах, посвященных применению местной анестезии при лапароскопии, описана эффективность комбинированных методов обезболивания — по данным М. Сугихара и др. (*англ.* Mika Sugihara et al.), инфильтративная анестезия, использованная после проведения лапароскопии у 147 пациенток, эффективно уменьшает послеоперационную боль [35].

Большинство работ о местной анестезии в гинекологии посвящено проведению гистероскопии и мануальной вакуумной аспирации полости матки [33, 34, 39]. В исследовании М. аль-Сунаиди и др. (*англ.* M. Al-Sunaidi et al.) показано, что пациентки при проведении гистероскопии под местной анестезией испытывали гораздо более выраженные болевые ощущения по визуально-аналоговой шкале

(ВАШ), а через 60 мин. после операции болевые ощущения были, по клиническим данным, одинаковыми, расценивались как легкие [34]. В целом много источников описывает эффективность внутриматочной анестезии в гинекологии [40, 41], однако такой вид обезболивания является способом выбора при биопсии эндометрия, выскабливании полости матки и гистероскопии в первую очередь [40].

Исследование М. Кивихарью и др. (*англ.* M. Kiviharju et al.; Хельсинки, 2017) посвящено оценке болевой чувствительности при проведении кольпоскопии и биопсии шейки матки у пациенток с местной анестезией и без нее. Из 204 женщин половина была рандомизирована для получения местной анестезии перед проведением пункционной биопсии шейки матки, другой половине манипуляция проведена без применения анестезии. Уровень боли оценивали с помощью шкалы ВАШ. Средний уровень боли без анестезии составил 3,5, с применением местного анестетика — 2,7 (p = 0,017; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,1–1,5). Авторы делают вывод о том, что применение местного анестетика перед проведением биопсии шейки матки достоверно уменьшает воспринимаемую боль [42]. Исследование М. Мурата Наки и др. (*англ.* M Murat Naki et al.) также показало высокую эффективность местной анестезии у женщин при проведении биопсии шейки матки, наличие принудительного кашля при этом никак не влияло на переносимость и время проведения операции [43].

В одном из зарубежных источников описано исследование о сравнении проведения эксцизии шейки матки у 208 женщин: 108 — под местной анестезией (0,5%-й раствор бупивакаина гидрохлорида в 4 точки), 100 — под общей (фентанилом, пропофолом и ларингеальной маской с поддержкой севофлураном). В заключении авторы указывают, что сама операция хорошо переносится пациентами и обладает сходной эффективностью вне зависимости от вида обезболивания. Помимо этого, сами пациенты сообщают о преимуществах эксцизии под местной анестезией [44].

Есть исследования, которые описывают влияние местной анестезии с добавлением адреналина на объем кровопотери при проведении эксцизии шейки матки. Ё. Дж. Ли и др. (*англ.* Y. J. Lee et al.) проанализировали все случаи отсроченного кровотечения (на 1–30 дни после операции) после эксцизии шейки матки, которые требовали вмешательства, такого как электрокоагуляция, наложение марлевой повязки или применение другого кровоостанавливающего средства, за 2013–2015 гг. Всего эксцизия была проведена 369 пациенткам (27,9% под наркозом, 72,1% под местной анестезией), препарат для местной анестезии — лидокаин 2% с адреналином; 6,2% из них вернулись в клинику с осложнениями. У пациентов, получавших местную анестезию, включающую в себя адреналин, осложнения в виде кровотечения встречались значительно реже, по сравнению с пациентами, получавшими общую анестезию без введения местной анестезии (P = 0,001) [45].

Рандомизированные исследования, описывающие эффективность местной анестезии при проведении конизации шейки матки, уходят корнями в XX в. К. Стефандис и др. (*англ.* K. Stefanidis et al.) еще в 1998 г. доказали, что лазерную конизацию шейки матки допустимо выполнять в амбулаторных условиях под инфильтративной анестезией. По сравнению с такими же операциями под наркозом, это будет дешевле и несет меньше осложнений в виде тошноты и рвоты [46].

Основные виды местной анестезии в амбулаторной гинекологии

Местная анестезия в гинекологии — это обратимая утрата болевой чувствительности тканей шейки матки, влагалища или вульвы на ограниченном участке, которая вызвана действием химических, физических или механических факторов на периферические нервы и их окончания.

Выделяют следующие виды местной анестезии: инъекционные (инфильтративная и проводниковая анестезия) и неинъекционные методы (аппликационная анестезия, анестезия хладагентами, электроанальгезия) [47].

Инфильтрационная анестезия — пропитывание всех тканей операционного поля раствором местного анестетика. Разновидности в других областях медицины: новокаиновая блокада по А. В. Вишневскому, футлярная новокаиновая блокада, блокада мест переломов и пр.

Инфильтрационную анестезию можно применять при биопсии, эксцизии и конизации шейки матки, а также перед проведением биопсии влагалища и вульвы.

Регионарная анестезия — вид местной анестезии, при которой происходит прерывание импульсации проксимально от области операции. В разных областях медицины к ней относятся про-

водниковая (стволовая) анестезия, плексусная (анестезия нервных сплетений), спинальная, эпидуральная, сакральная, внутрикостная, внутривенная регионарная (анестезия по Биру).

Для осуществления биопсии шейки матки, влагалища и вульвы этот метод применять нецелесообразно. При проведении эксцизии и конизации шейки матки можно применять парацервикальную анестезию.

Неинъекционные способы местной анестезии

Аппликационное обезболивание — анестезия путем смазывания, нанесения на поверхность тканей обезболивающего средства, при этом воздействие происходит на терминальные нервные окончания. Применяется в гинекологии при проведении небольших по объему манипуляций, не требующих инъекционного обезболивания.

Можно применять при биопсии шейки матки или влагалища, биопсии вульвы, активно используется в эстетической гинекологии.

Основные препараты для местной инфильтративной анестезии в амбулаторной гинекологии и механизм их действия

Местные анестетики обратимо блокируют генерацию и проведение нервных импульсов по мембранам нервных клеток. Механизм действия местных анестетиков — блокада быстропроводящих натриевых каналов (в фазу возбуждения мембраны) за счет связи с рецепторами внутри каналов, в результате чего изменяется конформационная структура канала, блокируется ток ионов кальция (Ca^{2+}), нарушается генерация потенциала действия и проведение прекращается. В общем виде молекула местных анестетиков включает 3 структурных фрагмента:

1) ароматическое кольцо;
2) промежуточная группа;
3) аминогруппа.

Характер химической связи между ароматическим кольцом и аминогруппой позволяет классифицировать местные анестетики на эфирные и амидные. Амидные анестетики более стабильны и, в отличие от эфирных, практически не вызывают аллергических реакций.

Местные анестетики с эфирной связью быстрее разрушаются, т. к. в организме много ферментов — эстераз (кровь, печень, тканевые жидкости). Аминогруппа — гидрофильная, полярная, определяет растворимость. Предполагают, что во взаимодействии с мембраной участвуют ароматическая и аминогруппа. Жирорастворимость — основное свойство, определяющее мощность местных анестетиков. Мембраны нейронов представляют собой липопротеиновый матрикс, на 90 % состоящий из липидов; местные анестетики с большей способностью растворяются в жирах, что и определяет их силу. Липофильность местных анестетиков облегчает их проникновение через мембраны нейронов и ускоряет их связывание с протеинами внутриклеточной части Na-канала.

Классификация анестетиков по химической структуре:

1) сложные эфиры: новокаин (прокаин), дикаин (тетракаин), анестезин;
2) амиды: артикаин, лидокаин, мепивакаин, прилокаин, тримекаин, бупивакаин, этидокаин [11].

Для снижения системного действия, токсических эффектов, кровоточивости, пролонгирования действия местные анестетики комбинируют в растворе с вазоконстрикторами.

Применяются растворы местных анестетиков с добавлением адреналина до концентрации 1: 200 000, что соответствует 0,1 мл или 1 капле 0,1 %-го раствора адреналина в 10 мл раствора [48].

Различные варианты техники местной анестезии в амбулаторной гинекологии

Техника инфильтративной анестезии при проведении биопсии шейки матки, влагалища и вульвы

При проведении биопсии обезболивающий раствор с помощью тонкой иглы (0,3 мм в диаметре) вводят под острым углом (срезом к ткани) в слизистую (шейка матки и влагалище) или подкожно (вульва). Анестетик вводят под незначительным давлением в количестве в среднем около 0,1 мл. В месте введения образуется пузырек. Можно делать ряд таких пузырьков, в результате образуется обезболенное возвышение ткани. Всего вводят 0,3–0,5 мл раствора анестетика [49].

Для обезболивания определенного участка (например, стенки влагалища или вульва) иглу продвигают через уже инфильтрированные ткани, вводят 1–2 мл анестетика (и больше) в зависимости от участка обезболивания [49].

Техника инфильтративной анестезии при проведении эксцизии и конизации шейки матки

Для осуществления эксцизии и конизации шейки матки введение анестетика проводится в 4 точки на условном циферблате на 3, 6, 9 и 12 ч. или на 4, 8, 10 и 2 ч. Предпочтительно начать с задней губы, при этом анестетик вводится на глубину 3–5 мм. Удобнее применять инсулиновый шприц (объем — 1,0 мл; размер иглы (диаметр) — 0,33 мм; длина — 13 мм), даже если игла полностью погружается в ткань шейки матки из-за отсутствия полной визуализации процесса введения препарата, она войдет на глубину не более 13 мм, диаметр иглы 0,3 мм также препятствует чрезмерной травматизации тканей. Если использовать иглу стандартного шприца (объем — от 2,0 мл; диаметр — 0,8–1,0 мм; длина — 40–60 мм), может возникнуть умеренное кровотечение из мест вколов с образованием сгустков крови во влагалище. В каждую точку вводится от 0,25 до 1,0 мл раствора — это зависит от индивидуальных особенностей пациента и объема оперативного вмешательства, в общей сложности получается 2,0–4,0 мл. При применении современных сильных стандартных анестетиков инфильтрационная анестезия очень эффективна: минимум 20 минут, максимум 45–60 минут активного времени полного обезболивания. Обычно применяют 2 %-й раствор лидокаина хлорида, артикаина гидрохлорид, убистезин (артикаин + эпинефрин) и пр. Добавление адреналина (синоним эпинефрина) к анестетикам продлевает действие последних, а также уменьшает объем кровопотери при операции за счет сужения сосудов. Побочным действием адреналина может стать повышение артериального давления и учащение пульса [49].

Техника парацервикальной анестезии при проведении эксцизии и конизации шейки матки[1]

Для производства парацервикальной анестезии шейку матки обнажают зеркалами, берут на пулевые щипцы. В парацервикальную клетчатку через боковые своды с помощью длинной иглы вводят по 20 мл 0,5 %-го раствора новокаина (общий объем не более 40 мл) или 2–4 мг/кг лидокаина (общий объем 2 %-го лидокаина не более 10 мл) в переднюю и заднюю губы шейки матки. Точные места инъекций зависят от предпочтений врача и правил медицинского учреждения. Они могут соответствовать, например, 3, 9 и 12 ч. условного циферблата или 1, 4, 8 и 11 ч. Лидокаин следует вводить медленно (чтобы уменьшить боль от инъекции) на глубину 2,5–3,5 см и только после того, как врач убедился, что игла не находится в сосуде.

Местное обезболивание должно проводиться так, чтобы избежать проникновения препарата в венозное русло. В связи с этим после прокола слизистой поршень шприца слегка потягивают на себя; при появлении в шприце крови необходимо инъекцию произвести в другом месте. При применении местной анестезии тяжелая интоксикация развивается чрезвычайно редко (если препарат попал непосредственно в кровеносные сосуды при введении дозы свыше 200 мг).

Техника парацервикальной анестезии по эффективности не уступает другим методикам обезболивания даже при операциях на полости матки [50].

Техника аппликационной анестезии при проведении биопсии шейки матки, влагалища

Проводится антисептическая обработка шейки матки и влагалища. Место, которое нужно обезболить, просушивается. Обезболивающее в виде раствора (обычно лидокаин, аэрозоль 10 %-й, со специальной насадкой) применяется только на слизистых. После применения 10 %-го раствора аэрозоля поверхностная анестезия наступает через 30–60 с. и длится 15 мин. Одна доза раствора аэрозоля содержит 4,3 мг лидокаина. Также описана техника нанесения раствора на операционное поле смоченным в растворе валиком (ватным или марлевым шариком). Обезболивающие вещества должны находиться на поверхности в течение 1–3 мин. Перед операцией чувствительность ткани проверяют прикосновением пинцета, иглы или неактивного электрода. При недостаточной анестезии обезболивание повторяют с выполнением всех правил [11].

Техника аппликационной анестезии вульвы в эстетической гинекологии

По данным исследования под руководством М. О. Попова, 86 % пациенток оценили выполненную местную аппликационную анестезию как эффективную и перенесли процедуру комфортно и безболезненно [51]. При проведении некоторых манипуляций в эстетической гинекологии (реже при биопсии вульвы) применяется аппликационная анестезия в виде геля или крема (осно-

[1] О совершенствовании медицинской помощи при прерывании беременности на территории Свердловской области : приказ Минздрава Свердлов. обл. от 29.10.2012 № 1229-П. URL: https://clck.ru/37nZHE (дата обращения: 26.05.2023).

ва — 2 %-й лидокаин, прилокаин). Благодаря низкой концентрации и малой токсичности его можно использовать на большой поверхности. В асептических условиях гель или крем наносится на кожу промежности в месте проведения вмешательств, затем требуется экспозиция в течение 1–2 ч. (обычно применяется пищевая пленка или окклюзионная повязка), продолжительность анестезии после снятия повязки составляет 2 ч. [51].

Анестезия слизистой половых органов с применением геля или крема достигается быстрее в связи с высокой скоростью абсорбции препарата. Требуется выждать 5–10 мин. после нанесения анестетика перед манипуляциями (например, с применением факела аргоновой плазмы) [11, 51].

Общие особенности выполнения местной анестезии в амбулаторной гинекологии

Акушер-гинеколог должен знать и понимать, что местный анестетик — это препарат системного действия, добавление эпинефрина может вызвать тахикардию. Нельзя разводить анестетик дистиллированной водой из-за повышения риска мышечной контрактуры. Температура анестетика должна быть близкой к температуре тела пациентки. Скорость введения анестетика должна быть невысокой, т. к. при попадании в кровеносный сосуд может развиться системная реакция, в случае сомнения допустимо подтягивать на себя поршень шприца. Допустимо сочетать аппликационную и инфильтративную анестезии (при необходимости). Недопустимо менять положение тела пациента, в т. ч. направлять его в другой кабинет. После проведения анестезии укол не должен быть неожиданностью для больного.

Осложнения во время проведения местной анестезии в амбулаторной гинекологии и способы их устранения

К общим осложнениям относятся:

1) обморок (помощь — создать приток крови к голове, обеспечить вдыхание паров 100 %-го раствора нашатыря, открыть окно, при затяжном течении ввести 10 %-й раствор кофеин-бензоата натрия 1 мл, подкожно (п/к));
2) коллапс (при развитии следует придать горизонтальное положение, провести внутривенную инфузию физиологического раствора, мезатон 1,0 %-й — 1 мл, п/к, оксигенотерапию);
3) крапивница, отек Квинке (для устранения следует ввести антигистаминные препараты, при ухудшении состояния провести противошоковые мероприятия);
4) шок (в этом случае нужно провести противошоковые мероприятия, согласно инструкции медицинского учреждения, вызвать реанимационную бригаду);
5) попадание анестетика в кровеносное русло (может помочь обильное питье, трансфузионная терапия) [11].

К местным осложнениям при проведении местной анестезии в гинекологии относятся:

1) отлом иглы (при развитии нужно безотлагательно извлечь отломок иглы);
2) гематома на коже промежности (для устранения можно сдавить поврежденный сосуд, приложить давящую повязку на 48 ч.);
3) травма сосудов, введение не того раствора, травма мышц, ишемия тканей [52–54].

При всех вариантах развития осложнений в первую очередь следует прекратить введение анестетика.

Заключение

Местная анестезия в амбулаторной гинекологии в настоящее время применяется широко, это позволяет выполнить операцию (манипуляцию) в полном объеме с минимальными осложнениями для пациента, соблюдая принципы гуманности, даже у беременных женщин [55]. В XIX в. ученые активно работали над вопросом поиска эффективного анестетика и способа обезболивания. В XX в. исследования продолжались в направлении выявления наиболее безопасного препарата для анестезии. В XXI в. акушер-гинеколог имеет огромный арсенал техник обезболивания — достаточно только выбрать те методики, которые эффективно, безопасно и финансово доступно можно применять в своем медицинском учреждении. Литературный обзор показывает высокую эффективность инфильтрационной анестезии при проведении биопсии шейки матки, эксцизии и конизации, а также снижение числа осложнений, связанных с наркозом [56, 57]. При этом для биопсии шейки матки небольшого объема можно применять аппликационную анестезию (10 %-й аэрозоль лидокаина), для конизации с выскабливани-

ем цервикального канала (возможно, даже с аспирационной биопсией) — регионарную анестезию (парацервикальная блокада), техника которой подробно описана в литературе. Местная анестезия влагалища может проводиться с применением как инфильтративной, так и аппликационной анестезии [58]. Локальная анестезия вульвы отличается широким использованием, эффективностью и безопасностью аппликационных методов обезболивания не только при диагностике заболеваний (вульвоскопия с биопсией, оперативные вмешательства под контролем ультразвука), но и лечении [59].

Несмотря на большое разнообразие техник местной анестезии, а также исключение неблагоприятных событий, связанных с проведением наркоза, любой акушер-гинеколог должен понимать, что локальное обезболивание также может приводить к различным осложнениям, и быть готовым к их устранению [60].

Список источников | References

1. Sidorenko IA, Palchik EA, Vinogradov AI. Topical issues of anaesthesia in outpatient gynaecology. *Eurasian Union of Scientists*. 2015;(7–3):34–35. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/wwmikp.
2. Kulikov AV, Shifman EM (eds.). *Anaesthesia, intensive care and resuscitation in obstetrics and gynaecology. Clinical guidelines. Treatment protocols.* 7th ed. Moscow: Poly Print Service; 2022. 864 p. (In Russ.).
3. Andreenko AA, Gritsai AN, Ershov EN. *General and private anaesthesiology.* Saint Petersburg: MedLit; 2020. 382 p. (In Russ.).
4. Wordliczek J, Zajączkowska R. Polish pioneers of local anaesthesia. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2018;50(5):333–338. DOI: https://doi.org/10.5603/AIT.2018.0045.
5. Marhofer P, Hopkins PM. Anaesthesiologists versus surgeons, or regional anaesthesia versus local anaesthesia? *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(2):126–128. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.10.008.
6. Lalonde DH. Ten questions about wide awake local anaesthesia no tourniquet (WALANT) surgery. *The Journal of Hand Surgery (Asian-Pacific Volume)*. 2022;27(2):219–225. DOI: https://doi.org/10.1142/S2424835522300031.
7. Brkić Gudelj I, Šklebar I, Habek D. Ten-year follow-up of quality in regional anesthesia and analgesia in obstetrics. Obstetric regional anesthesia: improving quality. *Acta clinica Croatica*. 2022;61(Suppl 2):41–48. DOI: https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s2.05.
8. Krasnikova EA, Ovechkin AYu, Pyregov AV. The effect of the anesthesia method on the occurrence of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients during operations in gynecology. *Bulletin of the RSMU*. 2016;(4):56–61. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.24075/brsmu.2016-04-08.
9. Kozlov LA. Development of the method of local infiltration anesthesia by obstetricians and gynecologists of Kazan (To the 125th anniversary of the birth of prof. P.V. Manenkov). *Kazan Medical Journal.* 2022;103(5):879–887. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17816/KMJ2022-879.
10. Neis F, Wallwiener D, Henes M, Krämer B, Brucker S. Opinion paper: Gynecological surgery in local anesthesia? *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;306(4):1063–1068. DOI: https://doi.org/10.1007/s00404-022-06572-7.
11. Zaradei II, Lyutsko VV. Methods of anesthesia during diagnostic and therapeutic manipulations in dermatology. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2015;(4):33–44. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/xhwqlz.
12. Mamytova AB, Boronchiev AT. Anesthesia in dentistry. Bishkek: Kyrgyz-Russian Slavic University Publishing House; 2014. 104 p. (In Russ.).
13. Šklebar I, Bujas T, Habek D. Spinal anesthesia-induced hypotension in obstetrics: Prevention and therapy. *Acta clinica Croatica*. 2019;58(Suppl 1):90–95. DOI: https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.s1.13.
14. Benyan AS, Nechaeva MV, Kalinkina OB, Tezikov YV, Aravina OR, Stulova SV. Features of the use of protocols of accelerated rehabilitation in obstetrics: Literature review. *Perm Medical Journal.* 2020;37(5):61–78. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17816/pmj37561-78.
15. Ryleev AA, Nikiforova LV, Andreeva IN, Lebedeva LN. Features of anesthesia in endoscopic gynecology. *Multidisciplinary Hospital.* 2017;4(2):71–72. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/ywtixi.
16. Van Wicklin SA. Regional anesthesia for breast and abdominal plastic surgery. *Plastic and Aesthetic Nursing.* 2022;42(2):54–55. DOI: https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000434.
17. Kovaleva EM. History of research and development of the technique of performing epidural anesthesia in the XX–XXI century. *Bulletin of Operative Surgery and Topographic Anatomy*. 2021;1(3):41–44. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/iamkyu.
18. Morgoshiya TS. In memory of Professor V.F. Voino-Yasenetsky — Archbishop and surgeon: To the 140th anniversary of his birth. *Pacific Medical Journal = Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2019;1(75):94–97. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/ntppcw.
19. Sviderskaya GE. Alexey Valentinovich Voino-Yasenetsky (To the 100th anniversary of his birth). *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2009;45(6):527–530. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/oiiddx.

20. Voino-Yasenetsky VF. Regional anesthesia [Doctor of Medicine dissertation]. Petrograd: 1915. (In Russ.).
21. Mustafin R, Pardaev Sh. Optimization of anesthesiological aids for gynecological operations. *Journal Bulletin of the Doctor.* 2022;1(1):86–92. (In Russ.).
22. Sidorenko IA, Palchik EA, Vinogradov AI. Issues of anesthesia in outpatient gynecology. *International Scientific and Research Journal.* 2015;(7–5):54–55. (In Russ.).
23. Lyutsko VV. Skin biopsy in dermatology. *Modern problems of healthcare and medical statistics*. 2015;(4):45–55. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/uzhjqi.
24. Blinova EV, Novikov AV, Vasilkina OV, Zobnina TA, Krasko MO. Substantiation of new methods of local anesthesia in minimally invasive surgical interventions. *Operative Surgery and Clinical Anatomy.* 2018;2(2):16–21. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17116/operhirurg20182216.
25. Nuss K, Schwarz A, Ringer S. Lokalanästhesien beim Wiederkäuer [Local anaesthesia in ruminants]. *Tierärztliche Praxis Großtiere*. 2017;45(3):159–173. (In Germ.). DOI: https://doi.org/10.15653/TPG-161061.
26. Betshart-Wolfensberger R, Stekolnikov AA, Nechaev AY. Fundamentals of anesthesiological support in veterinary medicine. Saint Petersburg: Saint Petersburg State Academy of Veterinary Medicine; 2009. 98–143. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/tqdian.
27. Satyukov EV, Shurmanova EI. Types of local anesthesia. *Youth and Science*. 2019; (2):40. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/zscxbr.
28. Wang X, Pan C, Li J, Zhan Y, Liu G, Bai S, et al. Prospective comparison of local anesthesia with general or spinal anesthesia in patients treated with microscopic varicocelectomy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(21):6397. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm11216397.
29. Zacharakis D, Prodromidou A, Douligeris A, Hadzilia S, Kathopoulis N, Athanasiou S, et al. Pelvic floor reconstructive surgery under local anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and Urodynamics.* 2021;40(6):1304–1332. DOI: https://doi.org/10.1002/nau.24691.
30. Feng WL, Yang JS, Wei D, Gong HL, Xi Y, Lv HQ, et al. Gradient local anesthesia for percutaneous endoscopic interlaminar discectomy at the L5/S1 level: A feasibility study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2020;15(1):413. DOI: https://doi.org/10.1186/s13018-020-01939-5.
31. Pereira GMV, de Araújo CC, Juliato CRT, Brito LGO. Incarcerated ring pessary repair under local anesthesia. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2021;28(6):1121–1122. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.011.
32. Munro MG, Brooks PG. Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2010;17(6):709–718. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.07.009.
33. Kakinuma T, Kakinuma K, Kaneko A, Kagimoto M, Kawarai Y, Ihara M, et al. Safety and efficacy of manual vacuum aspiration under local anesthesia compared to general anesthesia in the surgical management of miscarriage: A retrospective cohort study. *Patient Safety in Surgery*. 2022;16(1):16. DOI: https://doi.org/10.1186/s13037-022-00328-7.
34. Al-Sunaidi M, Tulandi T. A randomized trial comparing local intracervical and combined local and paracervical anesthesia in outpatient hysteroscopy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2007;14(2):153–155. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmig.2006.09.007.
35. Sugihara M, Miyake T, Miyagi Y, Oda T, Hazama Yu, Sano R, et al. Does local infiltration anesthesia on laparoscopic surgical wounds reduce postoperative pain? Randomized control study. *Reproductive Medicine and Biology*. 201;17(4):474–480. DOI: https://doi.org/10.1002/rmb2.12224.
36. Linet T. Interruption volontaire de grossesse instrumentale [Surgical methods of abortion]. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2016;45(10):1515–1535. (In French). DOI: https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.026.
37. Huppelschoten AG, Bijleveld K, Braams L, Schoot BC, van Vliet HAAM. Laparoscopic sterilization under local anesthesia with conscious sedation versus general anesthesia: systematic review of the literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2018;25(3):393–401. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.11.010.
38. Flaten O. Lokalanestetikum på norsk visitt [Local anaesthesia calls by in Norway]. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2022;142(2). (In Norw.). DOI: https://doi.org/10.4045/tidsskr.22.0021.
39. De Silva PM, Carnegy A, Smith PP, Clark TJ. Local anaesthesia for office hysteroscopy: A systematic review & meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;252:70–81. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.062.
40. Mercier RJ, Zerden ML. Intrauterine anesthesia for gynecologic procedures: A systematic review. *Obstetrics & Gynecology.* 2012;120(3):669–677. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182639ab5.
41. Reinders I, Geomini P, Timmermans A, de Lange ME, Bongers MY. Local anaesthesia during endometrial ablation: A systematic review. *BJOG*. 2017;124(2):190–199. DOI: https://doi.org/10.1111/1471-0528.14395.
42. Kiviharju M, Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Riska A, Jakobsson M. Pain sensation during colposcopy and cervical biopsy, with or without local anesthesia: A randomized trial. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2017;21(2):102–107. DOI: https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000292.
43. Naki MM, Api O, Acioglu HC, Uzun MG, Kars B, Unal O. Analgesic efficacy of forced coughing versus local anesthesia during cervical punch biopsy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2011;72(1):5–9. DOI: https://doi.org/10.1159/000320842.

44. Rezniczek GA, Hecken JM, Rehman S, Dogan A, Tempfer CB, Hilal Z. Syringe or mask? Loop electrosurgical excision procedure under local or general anesthesia: A randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020;223(6):888.e1–888.e9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.041.
45. Lee YJ, Park Y, Lee IO, Yoon JW, Lee JY, Kim SW, et al. Delayed hemorrhage effect of local anesthesia with epinephrine in the loop electrosurgical excisional procedure. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2017;60(1):87–91. DOI: https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.87.
46. Stefanidis K, Paschopoulos M, Dusias B, Adonakis G, Lolis D. A randomized study of local or general anesthesia for laser conization of the cervix. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 1998;261(2):75–78. DOI: https://doi.org/10.1007/s004040050202.
47. Latham JL, Martin SN. Infiltrative anesthesia in office practice. *American Family Physician*. 2014;89(12):956–962. PMID: 25162162.
48. Morgoeva IA. Local anesthetics. *Trends in the Development of Science and Education.* 2023; (93, Pt 7):67–70. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18411/trnio-01-2023-349.
49. Prasmytsky OT, Pavlov OB. Manipulations in local anaesthesia and intensive care: textbook-methodical manual for the course on the student's choice. Minsk: Belarusian State Medical University; 2016. 56 p. (In Russ.).
50. Popov MO, Davydova NS, Sabitova GV, Berdnikova AA, Voronova LN. Comparative analysis of the level of pain, preoperative anxiety, depression and laboratory parameters during operations on the uterus. *Ural Medical Journal*. 2023;22(1):23–31. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-23-31.
51. Karpova AV. The use of local anesthesia on the mucous membrane of the external genitals when performing aesthetic correction. *Ambulatory Surgery.* 2021;18(2):46–52. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-46-52.
52. Grzanka A, Wasilewska I, Śliwczyńska M, Misiołek H. Hypersensitivity lo local anesthetics. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2016;48(2):128–34. DOI: https://doi.org/10.5603/AIT.a2016.0017.
53. Senturk MB, Doğan O. Sacrospinous ligament fixation under local anesthesia in elderly patients at high risk of general anesthesia. *Journal of Investigative Surgery*. 2020;33(1):1–7. DOI: https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1466218.
54. Bayoumeu F, Vayssière C, Linet T, Agostini A, Benhamou D. L'emploi de la ropivacaïne comme anesthésique local pour le bloc paracervical n'est pas à recommander, de même que celui de la levobupivacaine ou de la bupivacaine. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2022;50(1):98–99. (In French). DOI: https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.08.005.
55. Polyakova KS, Kovalev NA. Features of the use of local anesthetics in pregnant women in dental practice. *Forcipe*. 2020;(Suppl 1):824. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/jhhnlo.
56. Ormanov AS, Adilov ASh, Matanov TM, Yakupov MN. Perioperative complications in anesthesia: Basic issues. *Innovation. Science. Education*. 2022;(52):1614–1621. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/qhvxxy.
57. Chursin SV. Possible complications during general anesthesia. *Alley of Science.* 2020;1(1):148–154. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/tzrhqa.
58. Kira EF, Badikova NS. Optimization of local anesthesia during radio wave coagulation of vaginal papillomas. *Practical Medicine*. 2016;(3):119–120. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/waiccf.
59. Koval MV, Bodunova LA, Mityagina YaR, Rosyuk EA. Ultrasound anatomy of the pelvic floor in women who gave birth and did not give birth. *Bulletin of SurGU. Medicine*. 2023;16(1):8–13. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/tfaqga.
60. Shakhbazyan OV, Oganesyan VA, Makeeva OD. Complications during conduction anesthesia in dental practice and measures of its prevention. *Colloquium-Journal.* 2019;(16–5):51–53. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/yqkxus.

Информация об авторе

Елена Александровна Росюк — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elenakdc@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1303-3955

Information about the author

Elena A. Rosyuk — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elenakdc@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1303-3955

Рукопись получена: 24.05.2023. Одобрена после рецензирования: 13.06.2023. Принята к публикации: 16.01.2024.

Received: 24.05.2023. Revised: 13.06.2023. Accepted: 16.01.2024.